

⑫ **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

⑰ Anmeldenummer: 89106023.8

⑱ Anmeldetag: 06.04.89

① Int. Cl. 4: **C07D 417/06 , C07D 401/06 ,**
C07D 207/12 , C07D 207/08 ,
C07D 207/09 , C07D 405/06 ,
C07D 403/12 , A61K 31/40 ,
A61K 31/41 , A61K 31/44

⑳ Priorität: 19.04.88 DE 3812989
15.10.88 DE 3835291

㉑ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
25.10.89 Patentblatt 89/43

㉒ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI NL SE

㉓ Anmelder: **BAYER AG**

D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)

㉔ Erfinder: **Schohe, Rudolf, Dr.**
Pahlkestrasse 5

D-5600 Wuppertal 1(DE)

Erfinder: **Seldel, Peter-Rudolf, Dr.**

Alte Heide 5D

D-5000 Köln 90(DE)

Erfinder: **Traber, Jörg, Dr.**

Löwenburgstrasse 12

D-5204 Lohmar 21(DE)

Erfinder: **Glaser, Thomas, Dr.**

Köslnerstrasse 21a

D-5064 Rösrath(DE)

㉕ **1,3-Disubstituierte Pyrrolidine.**

㉖ 1,3-Disubstituierte Pyrrolidine können durch Umsetzung von entsprechenden und substituierten Pyrrolidinen mit Alkylderivaten hergestellt werden. Die 3-substituierten Pyrrolidine können als Wirkstoffe in Arzneimittel eingesetzt werden.

EP 0 338 331 A1

1,3-Disubstituierte Pyrrolidine

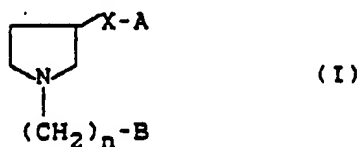
Die Erfindung betrifft 1,3-disubstituierte Pyrrolidine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

Spezielle Pyrrolidine mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem sind aus der DE-A 1 964 510 bekannt. Insbesondere werden in der DE-A 1 964 511 1-substituierte 3-Phenoxypyrrolidine, die eine pharmakologische Wirkung auf das zentrale Nervensystem haben, beschrieben. Die Verbindungen haben muskelerschlaffende Eigenschaften (Seite 3, 1. Absatz).

Aus der US 36 42.803 ist 1-[2-(Indol-3-yl)-ethyl]-3-(2-methoxy-phenoxy)pyrrolidin bekannt, das ebenfalls eine Wirkung auf das zentrale Nervensystem hat.

In der DE-A 2 315 092 werden ebenfalls Pyrrolidine mit antipsychotischer und muskelrelaxierender Wirkung beschrieben.

Es wurden neue 1,3-disubstituierte Pyrrolidine der allgemeinen Formel (I)



20 worin

A - Phenyl oder Hetaryl, das gegebenenfalls mit aromatischen, gesättigten oder ungesättigten cyclischen oder heterocyclischen Kohlenwasserstoffen kondensiert ist, bedeutet, wobei dieser Rest gegebenenfalls substituiert sein kann,

X - -O-CH₂-, -CH₂-O- oder -O- bedeutet,

25 und

B - Cyano oder eine Gruppe der Formel

-COOR¹, -CONR²R³, -SO₂NR²R³, -SO_mR⁴, -NR⁵R⁶, oder -C≡C-CH₂-NR⁵R⁶ bedeutet,

wobei

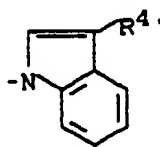
R¹ - für Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Aryl oder Aralkyl steht,

30 R² und R³ gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl stehen, wobei die Arylreste durch Halogen, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl substituiert sein können,

R⁴ - für Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl steht, wobei die Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Alkyl, Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können, oder

35 - für eine Gruppe der Formel



steht,

45 worin R⁴ - Wasserstoff oder Alkyl bedeutet,

m - für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl stehen, wobei die Arylreste durch Halogen, Cyano, Alkyl, Alkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können, oder

50 - für eine Gruppe der Formel

-COR⁷ oder -SO₂R⁸ stehen,

worin

R⁷ - Wasserstoff oder

- eine Gruppe NHR⁹ oder

- Alkyl, Cycloalkyl oder Alkoxy, oder

- Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkoxy oder Heteroaryl bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können.
- R^8 - Cycloalkyl oder
- 5 - Alkyl, das durch Cyano, Halogen, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, oder
- Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können, oder
- eine Gruppe NR^2R^3 bedeutet, wobei R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben und
- 10 R^9 - Wasserstoff oder
- Cycloalkyl oder
- gegebenenfalls substituiertes Alkyl oder
- Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl bedeutet, wobei die Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,
- 15 oder wobei
- R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe

20

25

30

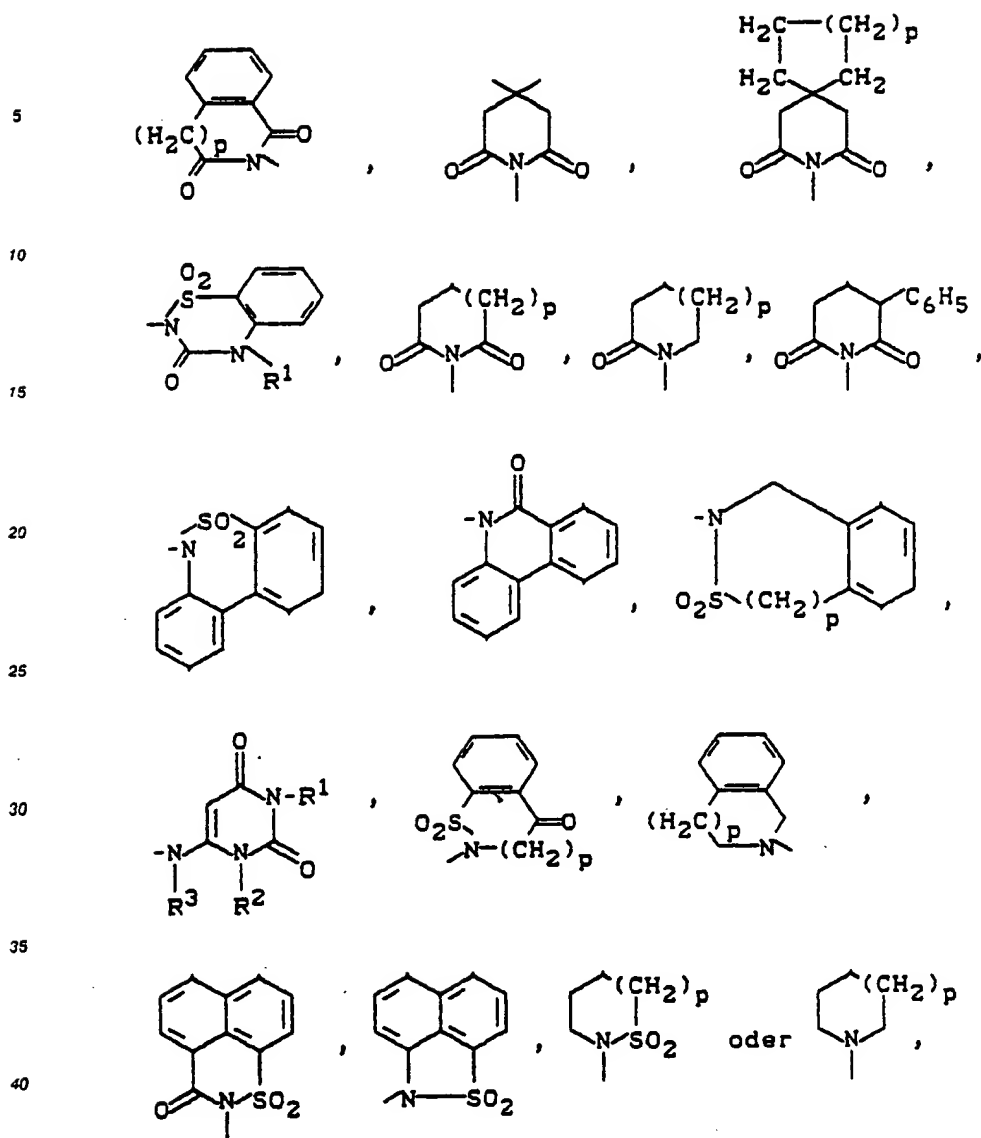
35

40

45

50

55

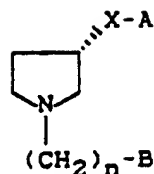
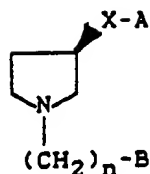


45 bilden, worin
 p - eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
 R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben, und
 n - eine Zahl von 1 bis 10 bedeutet
 und deren Salze gefunden.

50 Die erfindungsgemäßen Stoffe zeigen überraschenderweise eine überlegene Wirkung auf das Zentralnervensystem und können zur therapeutischen Behandlung bei Menschen und Tieren verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Stoffe haben mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome und können daher in verschiedenen stereochemischen Formen vorliegen. Darüberhinaus können Verbindungen mit einer Sulfonidgruppe ebenfalls in unterschiedlichen stereochemischen Formen vorliegen. Sowohl die einzelnen Isomeren, als auch deren Mischungen sind Gegenstand der Erfindung. Beispielsweise seien folgende Isomeren Formen der 1,3-disubstituierten Pyrrolidine genannt:

5



Die erfindungsgemäßen 1,3-disubstituierten Pyrrolidine können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im
 10 allgemeinen seien hier Salze mit anorganischen oder organischen Säuren genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiolo-
 gisch unbedenkliche Salze der 1,3-disubstituierten Pyrrolidine können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe
 mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Bevorzugt sind beispielsweise Salzsäure, Schwe-
 felsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure,
 15 Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure,
 Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure oder Benzoesäure.

Der Rest A kann ein Phenyl- oder Hetarylrest sein, der gegebenenfalls mit aromatischen, gesättigten,
 ungesättigten oder cyclischen Kohlenwasserstoffen oder Heterocyclen kondensiert ist. Ein Hetarylrest im
 Rahmen der Erfindung ist im allgemeinen ein monocyclischer fünf- oder sechsgliedriger Ring mit einem
 20 oder zwei, bevorzugt einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom als Heteroatom. Beispielsweise seien
 Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyranyl, Thiopyranyl, Pyridazi-
 nyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl genannt.

An die Phenyl- und Hetarylreste können weitere Ringe kondensiert sein.

Als aromatische Ringe seien Aryl (C_6 bis C_{12}), bevorzugt Phenyl genannt.

25 Als ungesättigte Ringe seien fünf bis acht, bevorzugt fünf- oder sechsgliedrige, Kohlenwasserstoffe mit
 einer oder zwei, bevorzugt einer, Doppelbindung genannt. Beispielsweise sei Cyclopenten genannt.

Als gesättigte Ringe seien 4- bis 8-gliedrige, cyclische Kohlenwasserstoffe, bevorzugt Cyclopentyl und
 Cyclohexyl, genannt.

Als Reste A seien beispielsweise genannt:

30 Phenyl, 2-Fluorphenyl, 2-Methylphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 2-Cyano-6-
 methoxyphenyl, Alkenyloxyphenyl, 2-Aminocarbonylphenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 1-Tetralyl, 4- Indolyl, 1-
 Isochinolyl, 2-Chinolyl und 8-Chinolyl.

Alkyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12
 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt wird Niederalkyl mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien
 35 Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, Octyl
 und Isooctyl genannt.

Alkenyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis
 12 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Bevorzugt
 ist der Niederalkylrest mit 2 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung. Besonders bevorzugt
 40 ist ein Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung. Beispielsweise seien Allyl,
 Propenyl, Isopropenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Hexenyl, Isohexenyl, Heptenyl, Isohepte-
 nyl, Octenyl und Isooctenyl genannt.

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen.
 Bevorzugt sind der Cyclopentan- und der Cyclohexanring. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl,
 45 Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte
 Arylreste sind Phenyl, Naphthyl und Biphenyl.

Aralkyl steht im allgemeinen für einen über eine Alkylenkette gebundenen Arylrest mit 7 bis 14
 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt werden Aralkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im aliphatischen Teil und
 50 6 bis 12 Kohlenstoffatome im aromatischen Teil. Beispielsweise seien folgende Aralkylreste genannt:
 Benzyl, Naphthylmethyl, Phenethyl und Phenylpropyl.

Alkoxy steht im allgemeinen für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder
 verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist Niederalkoxy mit 1 bis
 etwa 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispiels-
 55 weise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy,
 Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt.

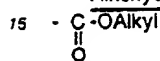
Aryloxy steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen, der
 über ein Sauerstoffatom gebunden ist. Bevorzugte Aryloxyreste sind Phenoxy oder Naphthoxyloxy.

Aralkoxy steht im allgemeinen für einen Aralkylrest mit 7 bis 14 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkylkette über ein Sauerstoffatom gebunden ist. Bevorzugt werden Aralkoxyreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im aliphatischen Teil und 6 bis 12 Kohlenstoffatomen im aromatischen Teil. Beispielsweise seien folgende Aralkoxyreste genannt: Benzyloxy, Naphthylmethoxy, Phenethoxy und Phenylpropoxy.

5 Alkylthio steht im allgemeinen für einen über ein Schwefelatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist Niederalkylthio mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkylthioest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, Pentylthio, Isopentylthio, Hexylthio, Isohexylthio, Heptylthio, Isoheptylthio, Octylthio oder Isooctylthio genannt.

10 Acyl steht im allgemeinen für Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen, die über eine Carbonylgruppe gebunden sind. Bevorzugt sind Phenyl und Alkylreste mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Benzoyl, Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.

Alkoxycarbonyl kann beispielsweise durch die Formel



dargestellt werden. Alkyl steht hierbei für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt wird Niederalkoxycarbonyl mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil. Insbesondere bevorzugt wird ein Alkoxycarbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil. 20 Beispielsweise seien die folgenden Alkoxycarbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.

Heteroaryl im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im allgemeinen für einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Ring, der als Heteroatome Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff enthalten kann und an den ein weiterer aromatischer Ring ankondensiert sein kann. Bevorzugt sind 5- und 6-gliedrige aromatische 25 Ringe, die einen Sauerstoff, ein Schwefel und/oder bis zu 2 Stickstoffatome enthalten und die gegebenenfalls benzokondensiert sind, sowie deren N-oxide. Als besonders bevorzugte Heteroarylreste seien genannt: Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinazolyl, Chinoxalyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Benzoxazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Pyrazolyl und Indolyl.

30 Halogen steht im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt für Fluor, Chlor oder Brom. Besonders bevorzugt steht Halogen für Fluor oder Chlor.

Alkylsulfonfyl kann beispielsweise Ethylsulfonfyl, Methylsulfonfyl, 3-Chlorpropyl-sulfonfyl und 4-Chlorbutyl-sulfonfyl bedeuten.

35 Arylsulfonfyl kann beispielsweise Phenylsulfonfyl, 4-Nitrophenylsulfonfyl, 1-Naphthylsulfonfyl, 2-Naphthylsulfonfyl, 2,4-Dichlorphenylsulfonfyl bedeuten.

Alkylarylsulfonfyl kann beispielsweise 4-Methylphenylsulfonfyl bedeuten.

Aralkylsulfonfyl kann beispielsweise Phenylmethylsulfonfyl bedeuten.

40 Die genannten Reste können selbstverständlich durch weitere Reste, beispielsweise Niederalkyl (C_1 bis etwa C_6), Niederalkoxy (C_1 bis etwa C_6), Halogen (insbesondere Fluor und Chlor) oder Aryl (insbesondere Phenyl), Cyano oder Alkoxy- (C_1 bis C_6)-carbonyl substituiert sein.

Bevorzugt werden 1,3-disubstituierte Pyrrolidine der allgemeinen Formel (I), worin

45 A für Phenyl oder ein monocyclischer fünf- oder sechsgliedriger Hetarylrest, der ein oder zwei Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatome enthält, steht, an die gegebenenfalls ein bis drei aromatische (C_5 bis C_6), gesättigte oder ungesättigte cyclische (C_5 bis C_6) Kohlenwasserstoffe oder fünf- oder sechsgliedrige Heterocyclen (mit einem oder zwei Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen) kondensiert sind, wobei dieser Rest gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkenyloxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Cyano, Phenyl, Benzyl, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy oder einen Rest der Formel $-\text{CO}-\text{NYZ}$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Y}$, $-\text{SO}_2-$ 50 NYZ oder $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Y}$ substituiert ist, wobei

Y, Z gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Alkyl (C_1 bis C_6) stehen, und Y für Alkyl (C_1 bis C_6) oder Aryl steht,

und im Fall von Stickstoffheterocyclen gegebenenfalls als N-Oxid vorliegt,

X - für $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ oder $-\text{O}-$ steht,

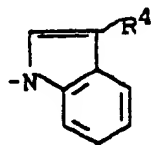
B - für Cyano oder eine Gruppe der Form I

55 $-\text{COOR}^1$, CONR^2R^3 , $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$, $-\text{SO}_m\text{R}^4$, NR^5R^6 oder $-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{NR}^5\text{R}^6$ steht, wobei

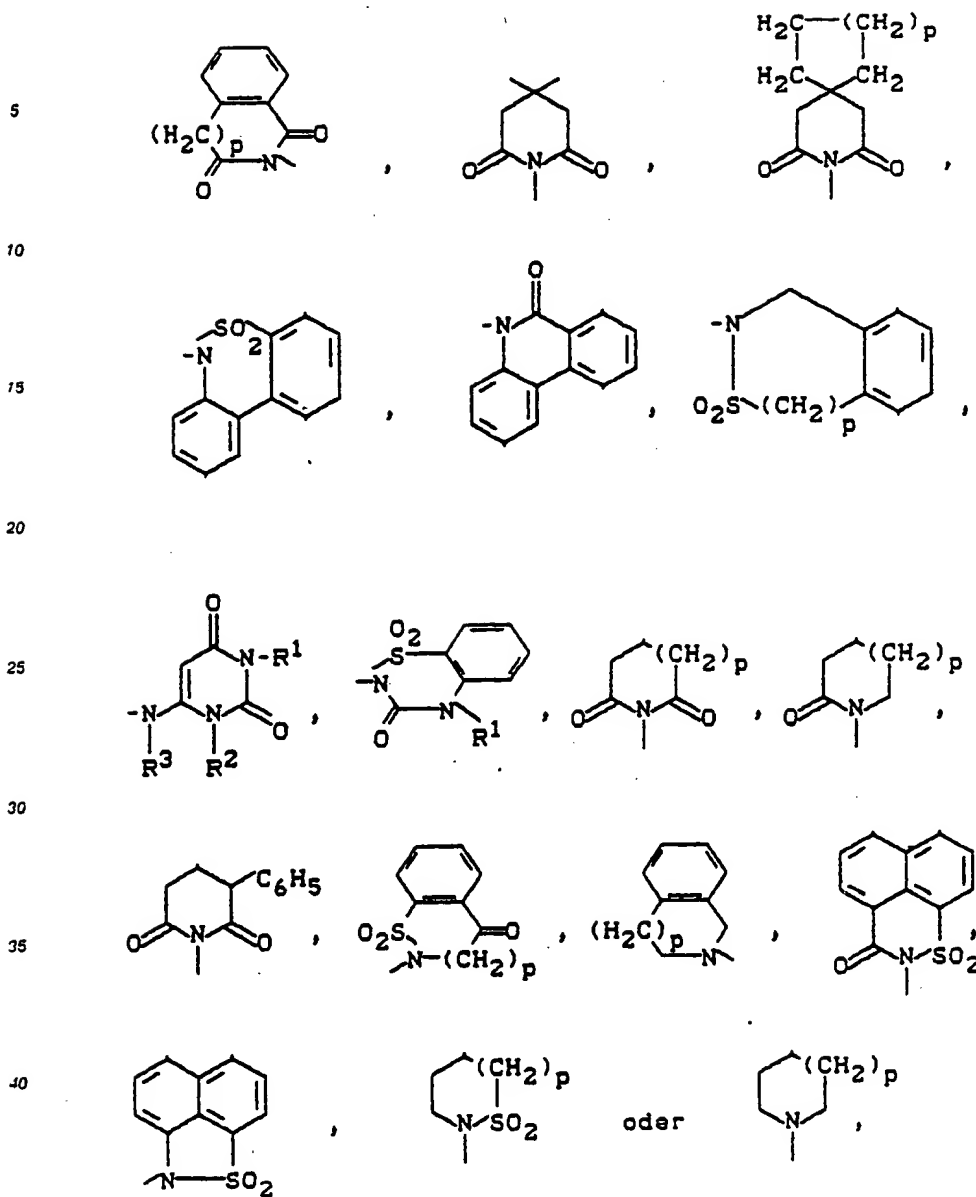
R^1 - für Wasserstoff, Alkyl (C_1 bis C_{11}), Cycloalkyl (C_5 bis C_8), Alkenyl (C_2 bis C_{12}), Aryl (C_6 bis C_{12}) oder Aralkyl (C_7 bis C_{17}) steht,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, Alkyl (C₁ bis C₁₂), Cycloalkyl (C₅ bis C₈), Aryl (C₆ bis C₁₂) oder Aralkyl (C₇ bis C₁₄) stehen, wobei die Arylreste durch Halogen, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl (C₁-C₆) substituiert sein können, R⁴ - für Alkyl (C₁ bis C₁₂), Cycloalkyl (C₅ bis C₈), Aryl (C₆ bis C₁₂) oder Aralkyl (C₇ bis C₁₄) steht, wobei die Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Alkyl (C₁ bis C₆), Alkoxy (C₁ bis C₆), Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können, oder
- für eine Gruppe der Formel



- steht,
 - worin R⁴ Wasserstoff oder Alkyl (C₁-C₆) bedeutet oder
 - m für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,
 - R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind und
 - für Wasserstoff, Alkyl (C₁ bis C₁₂), Cycloalkyl (C₅ bis C₈), Aryl (C₆ bis C₁₂) oder Aralkyl (C₇ bis C₁₄) stehen, wobei die Arylreste durch Halogen, Cyano, Alkyl (C₁ bis C₆), Alkoxy (C₁ bis C₆) oder Trifluormethyl substituiert sein können, oder
 - für eine Gruppe der Formel
 - COR⁷ oder -SO₂R⁸ stehen, worin
 - R⁷ - Wasserstoff oder
 - eine Gruppe NHR⁹ oder
 - Alkyl (C₁ bis C₁₁), Cycloalkyl (C₅ bis C₈) oder Alkoxy (C₁ bis C₁₂), oder
 - Aryl (C₆ bis C₁₂), Aryloxy (C₆ bis C₁₂), Aralkyl (C₇ bis C₁₄), Aralkoxy (C₆ bis C₁₂) oder Heteroaryl (fünf- oder sechsgliedriger Ring mit ein oder zwei Sauerstoff- und/oder Stickstoff- und/oder Schwefelatomen) bedeutet,
 - wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl (C₁ bis C₆), Alkoxy (C₁ bis C₆), Alkylthio (C₁ bis C₆), Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkyl-(C₁ bis C₆)-amino oder Dialkyl-(C₁ bis C₆)-amino substituiert sein können,
 - R⁸ - Cycloalkyl (C₅ bis C₈), oder
 - Alkyl (C₁ bis C₁₂), das durch Cyano, Halogen, Alkoxy (C₁ bis C₁₂) oder Alkoxy-(C₁ bis C₁₂)-carbonyl substituiert sein kann, oder
 - Aryl (C₆ bis C₁₂), Aralkyl (C₇ bis C₁₄) oder Heteroaryl (fünf- oder sechsgliedriger Ring mit ein oder zwei Sauerstoff und/oder Stickstoff- und/oder Schwefelatomen) bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl (C₁ bis C₆), Alkoxy (C₁ bis C₆), Alkylthio (C₁ bis C₆), Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Amino, Alkyl-(C₁ bis C₆)-amino oder Dialkyl-(C₁ bis C₆)-amino substituiert sein können, oder
 - eine Gruppe NR²R³ bedeutet, worin
 - R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben und
 - R⁹ - Wasserstoff, oder
 - Cycloalkyl (C₅ bis C₈), oder
 - gegebenenfalls substituiertes Alkyl (C₁ bis C₁₂), oder
 - Aryl (C₆ bis C₁₂), Aralkyl (C₇ bis C₁₄) oder Heteroaryl (fünf- oder sechsgliedriger Ring mit ein oder zwei Sauerstoff und/oder Stickstoff- und/oder Schwefelatomen) bedeutet, wobei die Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl (C₁ bis C₆), Alkoxy (C₁ bis C₆), Alkylthio (C₁ bis C₆), Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Amino, Alkyl-(C₁ bis C₆)-amino oder Dialkyl-(C₁ bis C₆)-amino substituiert sein können,
 - oder wobei
 - R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe



bilden,
worin

p - eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

n - eine Zahl von 1 bis 10 bedeutet

und deren Salze.

Besonders bevorzugt werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

A für Phenyl oder einen monocyclischen fünf- oder sechsgliedrigen Hetarylrest, der ein oder zwei Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatome enthält, steht, an die gegebenenfalls ein bis drei aromatische (C₆ bis C₈), gesättigte oder ungesättigte cyclische (C₃ bis C₆) Kohlenwasserstoffe oder fünf- oder sechsgliedrige Heterocyclen (mit einem oder zwei Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen) kondensiert sind, wobei dies r Rest gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Niederal-
 55

koxyl, Niederalcoxycarbonyl, Niederalkenyloxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Cyano, Phenyl, Benzyl, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy oder einen Rest der Formel $-\text{CO}-\text{NYZ}$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Y}$, $-\text{SO}_2-\text{NYZ}$ oder $-\text{NH}-\text{Y}$ substituiert ist, wobei

Y, Z gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Alkyl (C_1 bis C_6) stehen und
 5 Y' für Alkyl (C_1 bis C_6) oder Aryl steht,

und im Fall von Stickstoffheterocyclen gegebenenfalls als N-Oxid vorliegt,

X - für $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ oder $-\text{O}-$ steht,

B - für Cyano oder eine Gruppe der Formel

$-\text{COOR}^1$, CONR^2R^3 , $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$, $-\text{SO}_m\text{R}^4$, NR^5R^6 oder $-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{NR}^5\text{R}^6$ steht, wobei

10 R^1 - für Wasserstoff, Niederalkyl oder Phenyl steht,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und

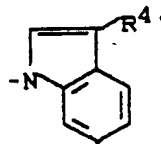
- für Wasserstoff, Niederalkyl oder Phenyl stehen, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkoxy oder Niederalcoxycarbonyl substituiert sein kann,

R^4 - für Niederalkyl, oder

15 - für Phenyl steht, das bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiert sein können, oder

- für eine Gruppe der Formel

20



25

steht,

worin $\text{R}^{4'}$ Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet,

m - für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und

30 - für Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl oder Benzyl stehen, wobei die Phenylreste durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Niederalkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können, oder

- für eine Gruppe der Formel

- COR^7 oder $-\text{SO}_2\text{R}^8$ stehen,

worin

35 R^7 - Wasserstoff bedeutet, oder

- eine Gruppe NHR^9 bedeutet, oder

- Niederalkyl oder Niederalkoxy bedeutet, oder

- gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Benzyloxy, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet,

40 R^8 - Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, oder

- gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Niederalcoxycarbonyl substituiertes Niederalkyl bedeutet, oder

- gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Naphthyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyrimidyl, Pyridyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet, oder

45 - eine Gruppe NR^2R^3 bedeutet, wobei

R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben, und

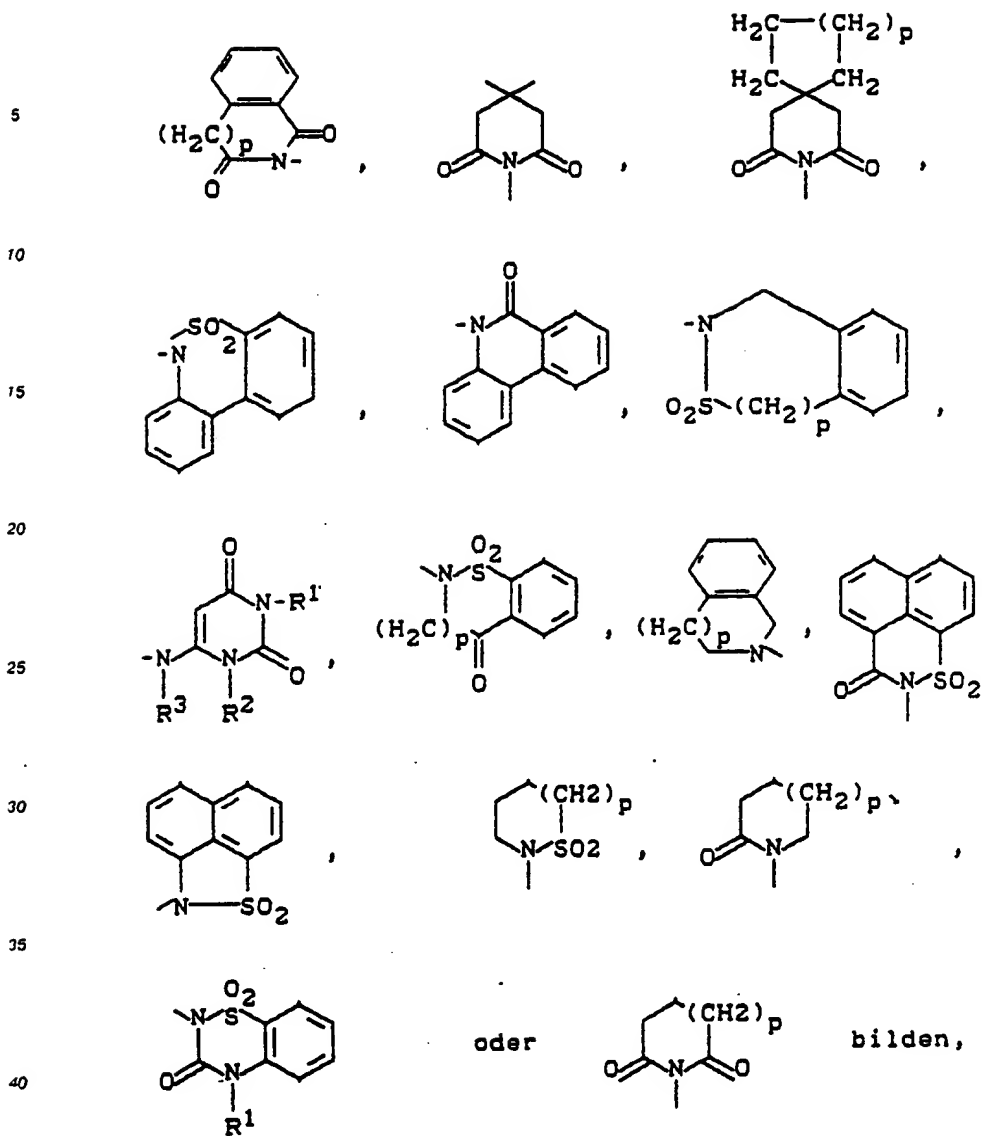
R^9 - gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor oder Brom substituiertes Niederalkyl bedeutet, oder

50 - gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet,

oder

R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe

55



45 worin

p - eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

und

n - eine Zahl 1 bis 8 bedeutet

und deren Salze.

50

Im besonderen bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

bei denen

A - für gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkoxycarbonyl,

Niederalkenyloxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Cyano, Phenyl, Benzyl, Sulfonylamino, Sulfamoyl (C_1 bis C_6),

55

Carbamoyl, Carbonylamino, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, substituier-

tes Phenyl oder Naphthyl, Furan, Thiophen, Isoxazol, Pyridin, Pyrimidin, Indol, Indazol, Benzofuran,

Benzisoxazol, Chinolin, Isochinolin, Tetralin, Inden, Chroman, Dihydrobenzodioxin, Dihydroindol, Tetrahydro-

chinolin oder Dihydrobenzofuran steht,

X - für -O-CH₂-, -CH₂-O- oder -O- steht,

B - für Cyano, oder

- eine Gruppe der Formel

-CONR²R³, -NR⁵R⁶, -SO_mR⁴, -C≡C-CH₂-NR⁵R⁶, -SO₂NR²R³, COOR¹ steht, wobei

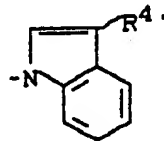
5 R¹ - Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Phenyl bedeutet,

R² und R³ gleich oder verschieden sind und

- Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl bedeuten oder Phenyl bedeuten, das durch Methoxycarbonyl substituiert sein kann

R⁴ - für Methyl oder Ethyl steht oder

10 - für eine Gruppe der Formel



steht,

20 worin R⁴ Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind, und

- Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, oder

- gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, oder

- eine Gruppe -COR⁷ oder -SO₂R⁸ bedeuten,

25 worin

R⁷ - für eine Gruppe NHR⁹ steht, oder

- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, tert.Butoxy oder

- für gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor substituiertes Phenyl, Benzyl, Benzyloxy, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl steht,

30 R⁸ - für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl oder tert.-Butoxycarbonyl, substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder Isobutyl steht, oder

- für gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Nitro substituiertes Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl steht, oder

35 - für eine Gruppe NR²R³ steht, wobei

R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

R⁹ - gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl bedeutet, oder

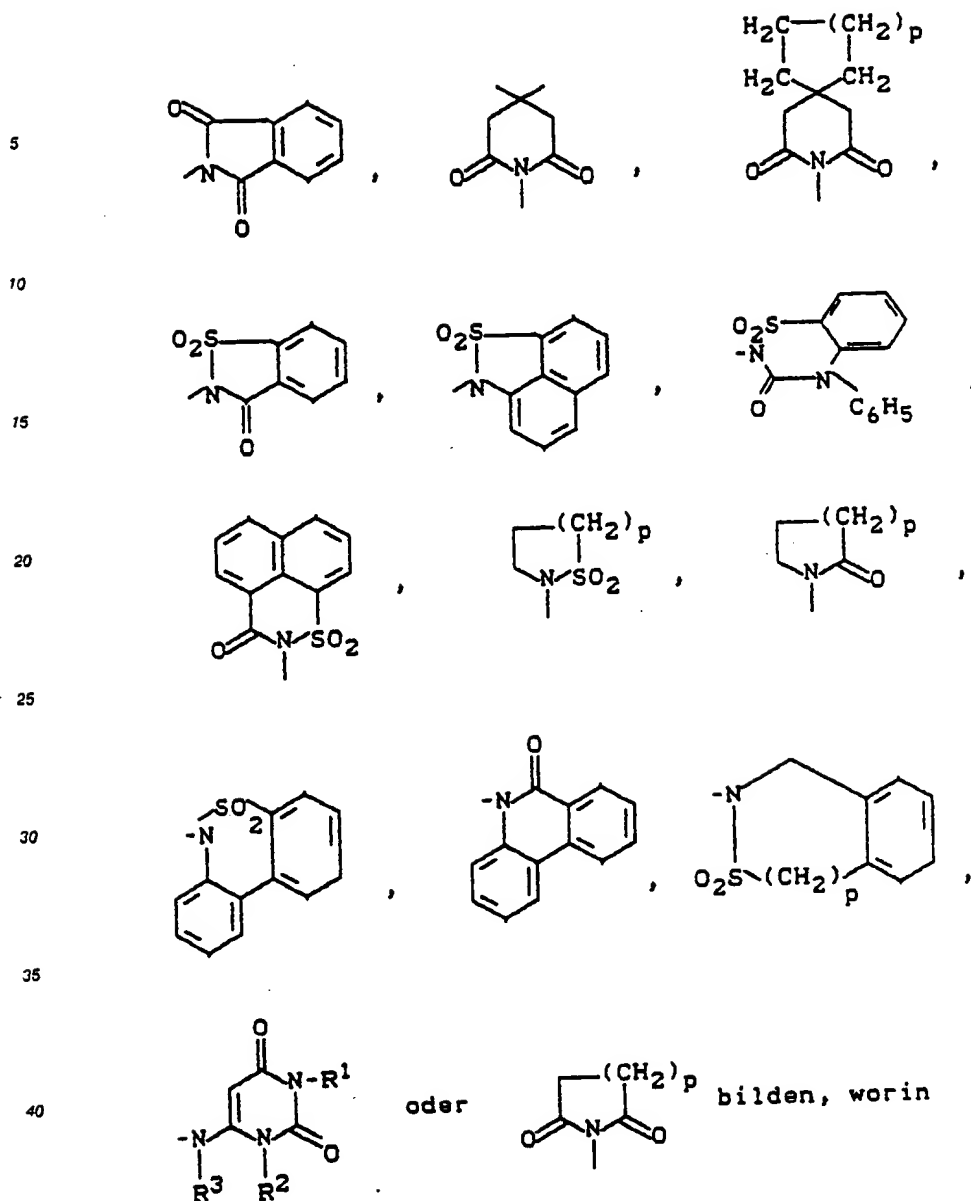
- Phenyl bedeutet, das durch Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy substituiert sein kann, oder

40 R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe

45

50

55



p - eine Zahl 1 oder 2 bedeutet
 R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben und
 n - eine Zahl 1 bis 6 bedeutet
 und deren Salze.

Beispielsweise seien die folgenden 1,3-disubstituierten Pyrrolidine genannt:

3-(2-Methoxyphenoxy)-1-[5-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)pentyl]-pyrrolidin
 3-(2-Methoxyphenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(2-Methoxyphenoxy)-1-[3-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)propyl]-pyrrolidin
 3-(2-Methoxyphenoxy)-1-[2-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)ethyl]-pyrrolidin
 3-(3-Methoxyphenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(3-Methoxyphenoxy)-1-[5-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)pentyl]-pyrrolidin
 3-(3-Methoxyphenoxy)-1-[3-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)propyl]-pyrrolidin
 3-(3-Methoxyphenoxy)-1-[2-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)ethyl]-pyrrolidin

3-(4-Methoxyphenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(4-Methoxyphenoxy)-1-[5-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)pentyl]-pyrrolidin
 3-(4-Methoxyphenoxy)-1-[3-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)propyl]-pyrrolidin
 3-(4-Methoxyphenoxy)-1-[2-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)ethyl]-pyrrolidin
 5 3-(1-Naphthylloxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(1-Naphthylloxy)-1-[5-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)pentyl]-pyrrolidin
 3-(1-Naphthylloxy)-1-[3-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)propyl]-pyrrolidin
 3-(1-Naphthylloxy)-1-[2-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)ethyl]-pyrrolidin
 3-(2-Naphthylloxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 10 3-(2-Naphthylloxy)-1-[5-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)pentyl]-pyrrolidin
 3-(2-Naphthylloxy)-1-[3-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)propyl]-pyrrolidin
 3-(2-Naphthylloxy)-1-[2-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)ethyl]-pyrrolidin
 3-(2-Cyanophenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(2-Carbamoylphenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 15 3-(2-Cyano-6-methoxy-phenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-[(2-Fluorophenyl)-methoxy]-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(2-Methoxy-phenoxy)methyl-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(1-Naphthylmethoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(2-Naphthylmethoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 20 3-(1-Carbamoyl-2-naphthylloxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(2-Carbamoyl-1-naphthylloxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-[4-(1-Methyl)indolyl-oxy]-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(2-Chinolilnyl-oxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(1-Isochinolilnyl-oxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 25 3-(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthylloxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 1-[3-(4-Fluorophenyl)sulfonamido-propyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[2-(4-Fluorophenyl)sulfonamido-ethyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[4-(4-Fluorophenyl)sulfonamido-butyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[3-N-Phenyl-(methyl)sulfonamido-propyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 30 1-[3-N-Methyl-(4-fluorophenyl)sulfonamido-propyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[4-N-Methyl-(4-fluorophenyl)sulfonamido-butyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[3-(4-Fluorophenyl)sulfonamido-propyl]-3-(1-naphthylloxy)-pyrrolidin
 1-[2-(4-Fluorophenyl)sulfonamido-ethyl]-3-(1-naphthylloxy)-pyrrolidin
 1-[4-(4-Fluorophenyl)sulfonamido-butyl]-3-(1-naphthylloxy)-pyrrolidin
 35 1-[3-N-methyl-(4-fluorophenyl)sulfonamido-propyl]-3-(1-naphthylloxy)-pyrrolidin
 1-[2-N-Methyl-(4-fluorophenyl)sulfonamido-ethyl]-3-(1-naphthylloxy)-pyrrolidin
 1-[4-N-Methyl-(4-fluorophenyl)sulfonamido-butyl]-3-(1-naphthylloxy)-pyrrolidin
 1-[3-(1,1-Dioxido-2H-naphth[1,8-cd]isothiazol-2-yl)propyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[2-(1,1-Dioxido-2H-naphth[1,8-cd]isothiazol-2-yl)ethyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 40 1-[4-(1,1-Dioxido-2H-naphth[1,8-cd]isothiazol-2-yl)butyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-(3-Aminopropyl)-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-(2-Aminoethyl)-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[3-(1,1-Dioxido-2H-naphth[1,8-cd]isothiazol-2-yl)propyl]-3-(1-naphthylloxy)-pyrrolidin
 1-[2-(1,1-Dioxido-2H-naphth[1,8-cd]isothiazol-2-yl)ethyl]-3-(1-naphthylloxy)-pyrrolidin
 45 1-[4-(1,1-Dioxido-2H-naphth[1,8-cd]isothiazol-2-yl)butyl]-3-(2-naphthylloxy)-pyrrolidin
 1-[3-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxo-piperidin-1-yl)propyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[2-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxo-piperidin-1-yl)ethyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[4-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxo-piperidin-1-yl)butyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[3-(1,1-Dioxido-3,4-dihydro-4-phenyl-2H-1,2,4-benzothiadiazin-3-on-2-yl)propyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-
 50 pyrrolidin
 1-[2-(1,1-Dioxido-3,4-dihydro-4-phenyl-2H-1,2,4-benzothiadiazin-3-on-2-yl)ethyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-
 pyrrolidin
 1-[4-(1,1-Dioxido-3,4-dihydro-4-phenyl-2H-1,2,4-benzothiadiazin-3-on-2-yl)butyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-
 pyrrolidin
 55 1-(2-Cyanoethyl)-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-Cyanomethyl-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 3-(1-Naphthylloxy)-1-[4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)but-2-in-1-yl]-pyrrolidin
 1-[2-(N,N-Dimethylsulfamoyl)ethyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin

- 1-[2-(N,N-Diethylsulfamoyl)ethyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[2-(N-(2-methoxycarbonylphenyl)sulfamoyl)ethyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 R(-)-3-(2-Methoxyphenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 S(+)-3-(2-Methoxyphenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydrobenzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 5 3-(2-Methoxyphenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-2,3-dihydrobenzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(2-Methoxyphenoxy)-1-[2-(3-methylindol-1-yl)-sulfonyl-ethyl]-pyrrolidin
 3-(2-Methoxyphenoxy)-1-[4-(6(5H)-phenanthridinon-5-yl)butyl]-pyrrolidin
 1-[4-(5,5-Dioxido-6H-dibenzo[c,e][1,2]thiazin-6-yl)butyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[3-(1,3-Dimethyl-uracil-6-yl)aminopropyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 10 1-[2-(Prop-2-enyloxy)phenoxy]-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydrobenzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 Besonders bevorzugt werden:
 3-(2-Methoxyphenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(2-Methoxyphenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(1-Naphthyl)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 15 3-(2-Cyano-6-methoxy-phenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 1-[2-(4-Fluorphenyl)sulfonamido-ethyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[3-(4-Fluorphenyl)sulfonamido-propyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[4-(1,1-Dioxido-2H-naphth[1,8-cd]isothiazol-2-yl)butyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[4-(1,1-Dioxido-2H-naphth[1,8-cd]isothiazol-2-yl)butyl]-3-(1-naphthyloxy)-pyrrolidin
 20 R(-)-3-(2-Methoxyphenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydrobenzisothiazol-2-yl)butyl]pyrrolidin
 3-(2-Methoxyphenoxy)-1-[4-(2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 Weiterhin wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen 1,3-disubstituierten Pyrrolidine
 der allgemeinen Formel (I)

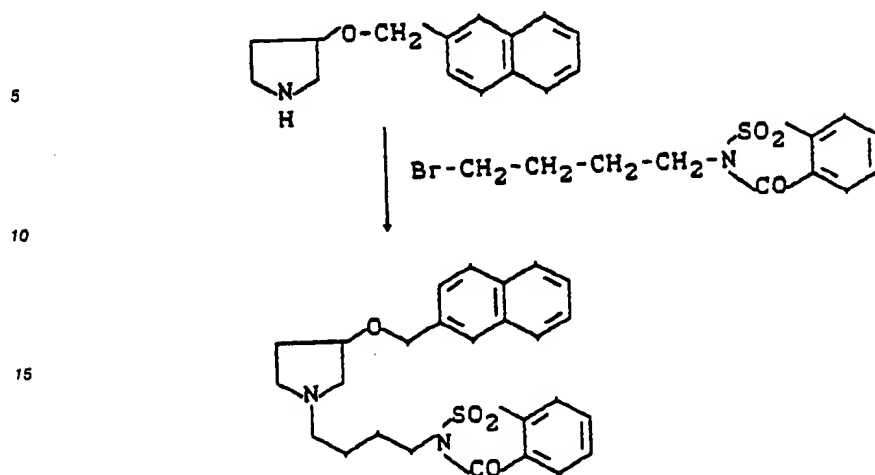


- worin
 A, B, X und n die oben genannte Bedeutung haben,
 gefunden
 35 das dadurch gekennzeichnet ist, daß man
 3-substituierte Pyrrolidine der allgemeinen Formel (II)

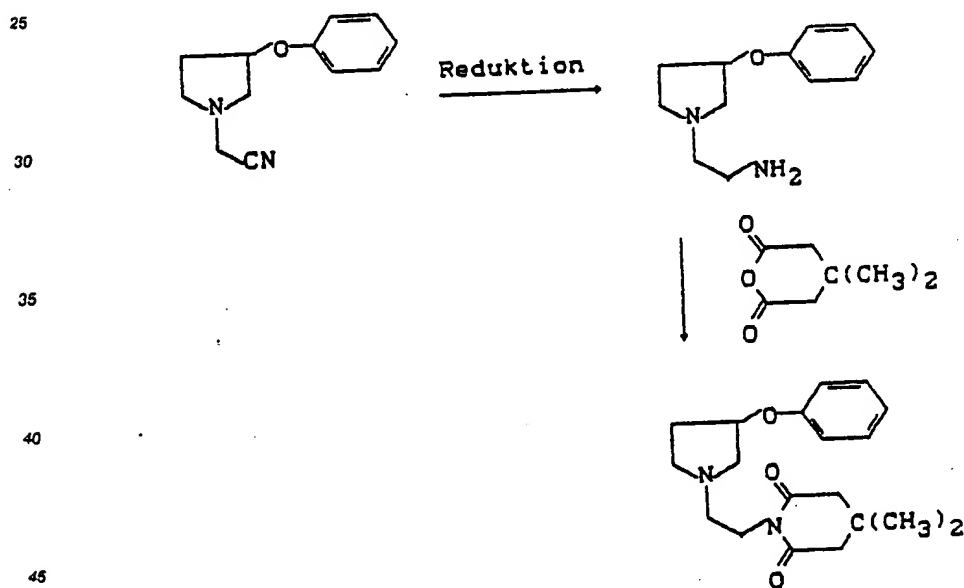


- in welcher A und X die oben angegebene Bedeutung besitzen,
 oder ihre Salze
 45 in einer ersten Stufe mit Alkylderivaten der allgemeinen Formel (III)
 $R-(CH_2)_n-B'$ (III)
 worin
 n - die oben angegebene Bedeutung hat,
 B' dem Bedeutungsumfang von B entspricht, wobei jedoch R⁵ und R⁶ nicht gleichzeitig für Wasserstoff
 50 oder gleichzeitig für Wasserstoff und Alkyl oder Aryl stehen,
 R - für Chlor, Brom, Iod, Methylsulfonyloxy, Phenylsulfonyloxy, Tolylsulfonyloxy, Trifluoracetoxy oder
 Trifluormethylsulfonyloxy steht,
 in inert n Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen, umgesetzt,
 55 dann gegebenenfalls funktionelle Gruppen durch Reduktion, Oxidation, Hydrolyse oder Umsetzung mit
 elektrophilen oder nucleophilen Reagentien in andere funktionell Gruppen überführt
 und dann, im Fall der Herstellung der Salz, gegeben nfalls mit der entsprechend n Säur umgesetzt.
 Die erste Stufe des erfindungsgemäßen Verfahrens (im folgenden M thode M 1 genannt) kann

beispielhaft durch das folgende Reaktionsschema b beschrieben werden:



Eine gegebenenfalls nachfolgende Umsetzung (im folgenden Methode M 2 genannt) sei durch folgendes Reaktionsschema beispielhaft erläutert, wobei das Nitril nach M 1 hergestellt werden kann:



Die eingesetzten Alkylverbindungen der allgemeinen Formel (III) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (z.B. J. March; "Advanced Organic Chemistry", Second edition, s. 1170, 1189).

Als inerte Lösemittel eignen sich für das Verfahren nach Methode M 1 die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Butylmethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie beispielsweise Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, oder Erdölfraktionen, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Außerdem ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

Die sich bei der Reaktion bildenden Säuren können durch den Einsatz überschüssigen Pyrrolidins (II) oder durch die Verwendung von Basen gebunden werden. Als Basen können Alkali- und Erdalkalicarbonate wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate wie Natriumhydrogencarbonat, Metalloxide wie Silberoxid, oder andere anorganische Verbindungen wie Silbercarbonat dienen. Auch organische Amine können eingesetzt werden. Beispielfhaft seien Triethylamin, Diisopropylamin, 1,8-Bis-(dimethylamino)naphthalin genannt. Bevorzugt werden als Basen Triethylamin und Kaliumcarbonat.

Die Reaktion kann in Ab- und in Anwesenheit von Katalysatoren durchgeführt werden. Insbesondere eignen sich hierfür Alkalimetalliodide wie Natriumiodid oder Kaliumiodid, die dem Reaktionsansatz in Mengen zwischen 0,5 und 150 Molprozent, bevorzugt 5 bis 50 Molprozent, zugesetzt werden.

Die Reaktion wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+150^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von $+20^{\circ}\text{C}$ bis $+100^{\circ}\text{C}$ durchgeführt. Die Umsetzung läßt sich bei normalem, erhöhtem und erniedrigtem Druck durchführen. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Bei der Durchführung der Reaktion werden im allgemeinen die Ausgangsstoffe in einem molaren Verhältnis von Pyrrolidin (II) zu Alkylverbindung (III) von 0,5 : 1 bis 1,1 : 1 eingesetzt. Die zur Aufnahme des Reaktionsproduktes HR zugesetzte Base wird dabei equimolar oder im bis zu 20-fachen Überschuß eingesetzt. Bevorzugt wird mit einem Verhältnis von Pyrrolidin : Alkylverbindung : Base von 1:1:1 bis 1:1:4 gearbeitet. Wird die Reaktion ohne Base durchgeführt, beträgt das molare Verhältnis von Pyrrolidin (II) zu Alkylverbindung (III) 1:1 bis 5:1. Bevorzugt wird mit einem Molverhältnis von 2:1 gearbeitet.

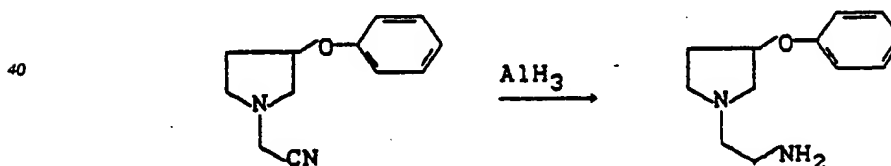
Das Überführen von funktionellen Gruppen nach Methode M 2 in andere funktionelle Gruppen erfolgt je nach Art der funktionellen Gruppen durch Oxidation, Reduktion, Hydrolyse oder durch Umsetzung mit elektrophilen oder nucleophilen Reagenzien und soll im folgenden erläutert werden.

M 2.1.

Die Reduktion der Nitrilgruppe zur Aminogruppe erfolgt im allgemeinen mit Metallhydriden, bevorzugt mit Lithiumaluminiumhydrid, Aluminiumhydrid (hergestellt z.B. durch Umsetzung von Lithiumaluminiumhydrid mit 100%iger Schwefelsäure oder mit Aluminiumchlorid) oder deren Gemischen in inerten Lösemitteln wie Ether oder Chlorkohlenwasserstoffen, bevorzugt in Ether wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Diethylether oder Dioxan in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+100^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von 0°C bis $+50^{\circ}\text{C}$ bei Normaldruck.

Die Reduktion ist außerdem durch Hydrieren der Nitrile in inerten Lösemitteln wie Alkoholen z.B. Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators wie Platin, Palladium, Palladium auf Tierkohle oder Raney-Nickel, in einem Temperaturbereich von 0°C bis $+150^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von Raumtemperatur bis $+100^{\circ}\text{C}$ bei Normaldruck oder bei Überdruck möglich.

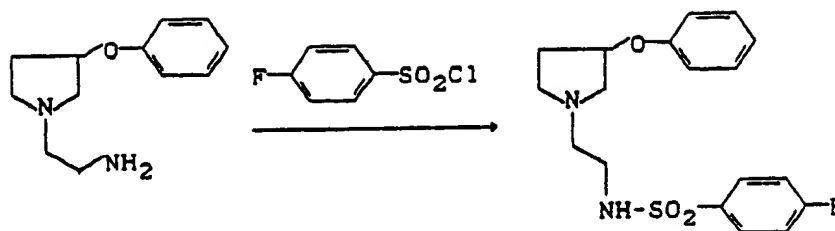
Die Reaktion kann durch folgendes Schema verdeutlicht werden:



M 2.2.

Die Umsetzung von Verbindungen mit R^5 = Bedeutung wie oben, R^6 = H, mit Acylierungsmitteln wie Säurechloriden erfolgt im allgemeinen in inerten Lösemitteln wie Ether, Kohlenwasserstoffen oder Halogenkohlenwasserstoffen oder deren Gemische, bevorzugt in Ether wie beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran, oder Halogenkohlenwasserstoffen wie Methylchlorid oder Chloroform, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen wie Alkalicarbonaten beispielsweise Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder organischen Aminen wie beispielsweise Triethylamin oder Pyridin, in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+100^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von 0°C bis $+60^{\circ}\text{C}$ bei Normaldruck.

Die Reaktion kann durch folgendes Schema verdeutlicht werden:

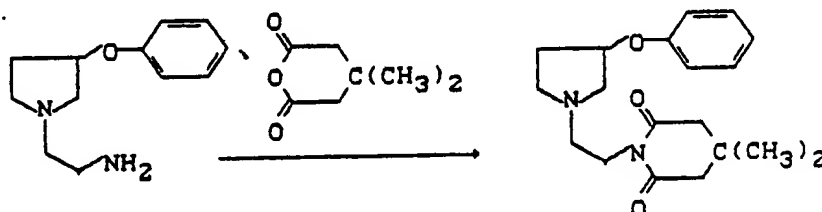


Erfolgt die Umsetzung ohne organische oder anorganische Basen, so erhält man die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form ihrer Salze, aus denen z.B. durch Behandeln mit Bicarbonat die freie Base zugänglich ist.

M 2.3.

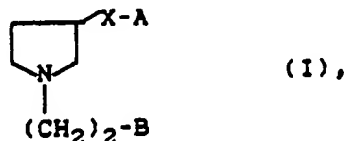
Cyclische Imide der allgemeinen Formel (I) werden im allgemeinen durch die Umsetzung von Amino-
verbindungen des Typs I ($R^5 = H$, $R^6 = H$) mit cyclischen Anhydriden in inerten Lösemitteln wie Ethern,
Kohlenwasserstoffen oder Halogenkohlenwasserstoffen oder deren Gemische, bevorzugt in Kohlenwasser-
stoffen wie Benzol, Toluol, Xylol, gegebenenfalls in Gegenwart organischer Basen, bevorzugt Triethylamin
oder Tributylamin, gegebenenfalls unter Entfernung des Reaktionswassers, bevorzugt durch azeotrope
Destillation oder den Zusatz aktivierten Molekularsiebs, in einem Temperaturbereich von $+20^\circ\text{C}$ bis
 $+150^\circ\text{C}$, bevorzugt $+20^\circ\text{C}$ bis zur Siedetemperatur des Lösemittels hergestellt. Eine Durchführung ohne
Lösemittel bei erhöhter Temperatur ist ebenfalls möglich.

Das Verfahren sei durch das folgende Beispiel erläutert:



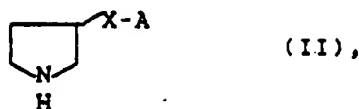
Verbindungen, bei denen n gleich 2 ist und B für Cyano oder eine Gruppe der Formel $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ oder
 $-\text{SO}_m\text{R}^4$ wobei R^2 , R^3 , R^4 und m die oben angegebene Bedeutung haben steht, lassen sich nach einer
besonderen Verfahrensvariante (im folgenden Methode M 3 genannt) herstellen.

Es wurde ein Verfahren zur Herstellung von 1,3-disubstituierten Pyrrolidinen der allgemeinen Formel (I)



worin

A und X die oben genannte Bedeutung haben, und B für Cyano oder eine Gruppe der Formel $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$
oder $-\text{SO}_m\text{R}^4$ steht, worin R^2 , R^3 , R^4 und m die oben angegebene Bedeutung haben gefunden,
dadurch gekennzeichnet, daß man 3-substituierte Pyrrolidine der allgemeinen Formel (II)



5

worin

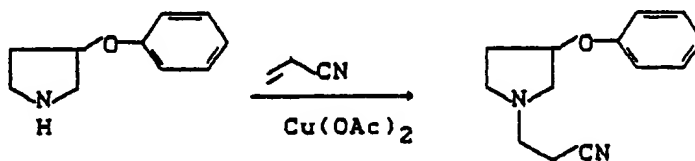
A und X die oben genannte Bedeutung haben,

oder deren Salze, mit Acrylnitril oder mit einer Gruppe der Formel $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ oder $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{SO}_m\text{R}^4$, worin R^2 , R^3 , R^4 und m die oben angegebene Bedeutung haben, in Gegenwart von Katalysatoren umsetzt (Methode M 3).

Selbstverständlich ist es möglich, aus den Nitrilen gemäß Methode M 2 weitere erfindungsgemäße Pyrrolidine herzustellen.

Das folgende Reaktionsschema soll dieses Verfahren (Methode M 3) verdeutlichen:

15



20

Salze der Pyrrolidine der Formel II für das erfindungsgemäße Verfahren sind beispielsweise Hydrohalogenide (wie Hydrochloride) oder Trifluoracetate.

Katalysatoren für die erfindungsgemäße Verfahrensvariante sind beispielsweise Kupfersalze, bevorzugt Kupfer(II)acetat.

Die Variante wird im allgemeinen im Temperaturbereich von $+50^\circ\text{C}$ bis $+150^\circ\text{C}$, bevorzugt von $+90^\circ\text{C}$ bis $+110^\circ\text{C}$, bei normalem, erhöhten oder erniedrigten Druck, bevorzugt bei Normaldruck durchgeführt.

Die Pyrrolidine der Formel II und das Olefin werden im allgemeinen im Verhältnis 0,5 zu 20, bevorzugt 1 zu 5, Mol-Äquivalent eingesetzt.

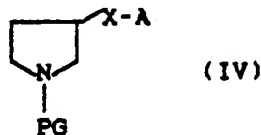
Die eingesetzte Menge an Kupfersalzen beträgt 0,5 bis 10, bevorzugt 1 bis 5, Mol-%, bezogen auf das Pyrrolidin der Formel II.

Gelangen Salze der Pyrrolidine II zum Einsatz, kann man 1 bis 10, bevorzugt 1 bis 3 Molequivalente Base, bezogen auf II, einsetzen. Als Basen dienen anorganische und organische Basen, bevorzugt Triethylamin.

Die Verfahrensvariante kann selbstverständlich in inerten Lösungsmitteln durchgeführt werden.

Die zur Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen (I) gemäß den Methoden M 1 bis M 3 verwendeten 3-substituierten Pyrrolidine vom Typ II sind entweder bekannt [J. med. Chem. 12, 435 bis 441 (1969)] oder können gemäß Methode P aus Pyrrolidinen der Formel IV hergestellt werden.

45



50

A und X die oben genannte Bedeutung haben,

und PG für eine nach üblichen Methoden der organischen Chemie abspaltbare Stickstoff-Schutzgruppe (Th. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 1. Aufl., J. Wiley and Sons, New York, 1981) steht. Die Schutzgruppen können z.B. durch Hydrolyse oder Hydrogenolyse abgespalten werden.

Für den Fall, daß der Rest X-A für O-Aryl steht, sind die Pyrrolidine (IV) aus den entsprechenden Hydroxypyrrolidinen und den entsprechenden Hydroxyaromaten in an sich bekannter Weise zugänglich. Steht X-A für -O-CH₂-Aryl, so erhält man diese Verbindungen aus den entsprechenden Aryl-methylhalogeniden und den entsprechenden Hydroxypyrrolidinen in an sich bekannter Weise.

Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat).

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Herstellungsbeispiele

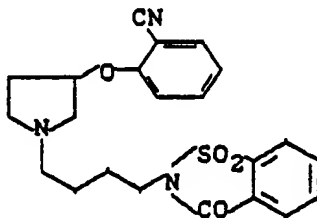
Die jeweils aufgeführten R_f-Werte wurden - sofern nicht anders vermerkt - durch Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel (Alufolie, Kieselgel 60 F 254, Fa. E. Merck) ermittelt. Die Visualisierung der Substanzflecke geschah durch Betrachten unter UV-Licht und/oder durch Besprühen mit 1%iger Kaliumpermanganat-Lösung.

Die Flash-Chromatographie wurde auf Kieselgel 60, 0,040 - 0,064 mm, Fa. E. Merck, durchgeführt (siehe Still et al., J. Org. Chem. 43, 2923, 1978; für einfachere Trennprobleme siehe Aldrichimica Acta 18, 25, 1985). Elution mit Lösemittelgradienten bedeutet: Beginnend mit der reinen, unpolaren Lösemittelgemischkomponente wird in steigendem Ausmaß die polare Laufmittelkomponente zugemischt, bis das gewünschte Produkt eluiert wird (DC-Kontrolle).

Bei allen Produkten wurde bei zuletzt ca. 0,1 Torr das Lösemittel abdestilliert. Salze wurden bei diesem Druck über Nacht über Kaliumhydroxid und/oder Phosphorpentoxid aufbewahrt.

Beispiel 1 (Methode M 1)

3-(2-Cyanophenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydrobenzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin-oxalat



1,88 g (10 mmol) 3-(2-Cyanophenoxy)-pyrrolidin, 3,18 g (10 mmol) 2-(4-Brombutyl)-benzisothiazol-3-(2H)-on-1,1-dioxid und 1,01 g (10 mmol) Triethylamin wurden in 40 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und 20 Stunden bei 45°C unter Feuchtigkeitsschluß gerührt. Das Lösemittel wurde im Hochvakuum entfernt, der verbleibend Rückstand durch Flashchromatographie (Toluol-Essigester und Toluol-Ethanol-

Gradienten) gereinigt. Das Produkt (2,90 g) wurde als gelbes Öl erhalten.

Das ¹H-NMR-Spektrum wies auf das Vorliegen von ca. 10% Dimethylformamid in diesem Produkt hin.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,65 (quin, 2H); 1,95 (quin, 2H); 2,1 (m, 1H); 2,35 (m, 1H); 2,6 - 3,0 (m, enthält auch Signale von Dimethylformamid); 3,3 (dd, 1H); 3,8 (t, 2H); 4,95 (m, 1H); 6,9 (d, 1H); 7,0 (dd, 1H); 7,5 (m, 2H);

7,8 - 8,1 (m, enthält Signal von Dimethylformamid).

Ausbeute: 61%.

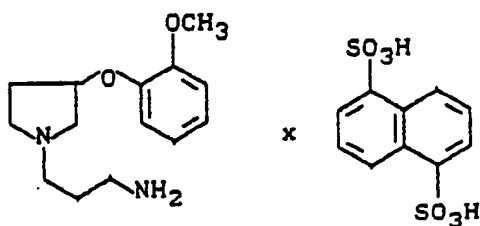
R_f = 0,48 (Toluol/Methanol 4:1; Kieselgelplatten)

Hieraus wurde durch Behandeln mit wasserfreier Oxalsäure in warmen, wasserfreiem Ethanol das Oxalat gewonnen. Umkristallisation aus Aceton/Essigester/tert. Butylmethylether ergab farblose Kristalle (1,68 g) vom Schmelzpunkt 135 - 139 °C.

In ähnlicher Weise wurde diese Methode zur Gewinnung der Verbindungen I der Tabelle 1 (Methode M 1) eingesetzt. Gelangten Pyrrolidine vom Typ II in der Form ihrer Hydrochloride zum Einsatz, so wurde die 2 bis 3-fache Menge Triethylamin verwendet.

Beispiel 2 (Methode M 2.1.)

1-(3-Aminopropyl)-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin 1,5-naphthalindisulfonat



Bei 0 °C wurde die Suspension von 1,6 g (42 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml Ether mit 2,06 g einer Mischung aus 95% Schwefelsäure und 20% Oleum im Verhältnis 1:1 vorsichtig versetzt. nach 1 h bei Raumtemperatur wurden 3,5 g (14 mmol) 1-(2-Cyanoethyl)-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin in 70 ml Ether zugegeben. Es wurde 2 h am Rückfluß erhitzt. Unter Eiskühlung wurde mit 9,3 ml Wasser und 18,6 ml 10%iger Natronlauge versetzt. Vor rühren mit Kieselgur, Absaugen über Kieselgur, Nachwaschen des Filterkuchens mit Essigester, Trocknen und Einengen ergaben 3,4 g der freien Base als gelbes Öl (96%).

MS (FAB): 251 (M + 1).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,2 - 1,5 (breit Signal, ca. 2H; -NH₂); 1,65 (quin, 2H); 2,05 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 2,5 - 2,8 (m, 7H); 3,0 (dd, 1H); 3,75 (s, 3H); 4,85 (m, 1H); 6,75 - 6,95 (m, 4H).

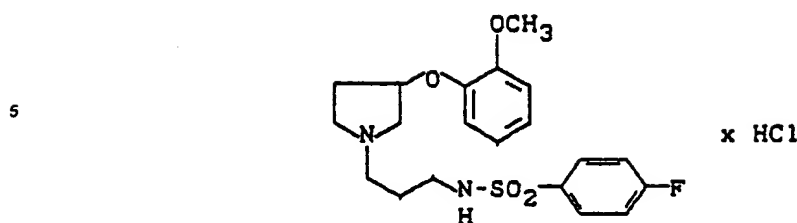
R_f = 0,1 (Toluol/Methanol 4:1; Kieselgelplatten)

Aus 1,2 g dieses Produktes wurde mit 1,5-Naphthalindisulfonsäure in heißem Ethanol das Salz (1:1-Addukt) in Form beiger Kristalle gewonnen (1,7 g).

Schmp.: ab 187 °C unter Aufschäumen.

Beispiel 3 (Methode M 2.2.)

1-[3-(4-Fluorphenyl)sulfonamido-propyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin Hydrochlorid



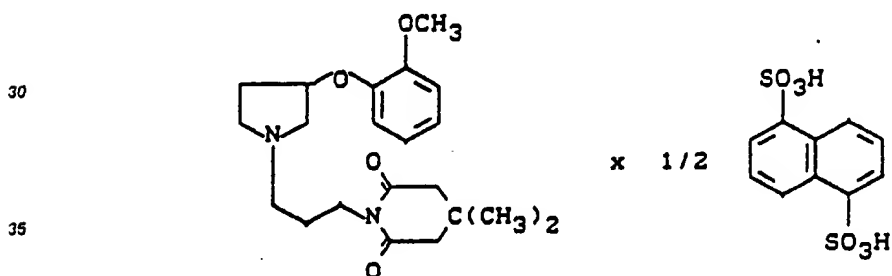
Bei 0 ° C wurden zur Lösung von 1,0 g (4,0 mmol) 1-(3-Aminopropyl)-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin in 20 ml wasserfreiem Ether 0,78 g (4,0 mmol) 4-Fluorphenylsulfonsäurechlorid in 15 ml Ether getropft. Nach 2 h bei Raumtemperatur wurde vom Solvens im Vakuum befreit und der verbleibende ölige Rückstand mit Diethylether/Hexan durch Anreiben zur Kristallisation gebracht. Auf diese Weise erhielt man 1,1 g (62%) Titelverbindung als leicht rötlichen, hygroscopischen Feststoff. Es schmolz ab 50 ° C.

MS (FAB): 409 (M + 1)

R_f = 0,2 (Toluol/Methanol 4:1, Kieselgelplatten) [freie Base]

20 Beispiel 4 (Methode M 2.3.)

1-[3-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxo-piperidin-1-yl)-propyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin (Salz mit 1,5-Naphthalindisulfonsäure)



Die Lösung von 1,0 g (4,0 mmol) 1-(3-Aminopropyl)-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin, 0,57 g (4,0 mmol) 3,3-Dimethylglutarsäureanhydrid und 4 Tropfen Tributylamin wurde in Gegenwart von 2 g Molsieb (3 Å) zum Rückfluß erhitzt. Nach 2 h wurde filtriert und vom Lösemittel im Vakuum befreit. Der derart erhaltene Rückstand wurde durch Flashchromatographie (Toluol-Essigester und Essigester-Ethanol-Gradient) gereinigt.

Man erhielt 1,0 g (67%) freie Base als gelbes Öl.

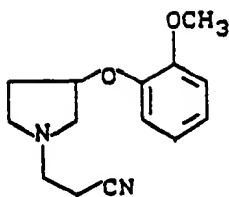
R_f = 0,6 (Toluol/Methanol 4:1, Kieselgelplatten)

IR (CHCl₃): 3008, 2965, 2814, 1727, 1672, 1593, 1503.

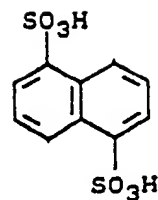
Hieraus wurde mit 1,5-Naphthalindisulfonsäure in heißem Ethanol das Salz (als 2:1 Verbindung) gefällt. Schmp.: 195 - 200 ° C (farblose Kristalle)

50 Beispiel 5 (Methode M 3)

1-(2-Cyanoethyl)-3-(2-methoxyphenoxy)pyrrolidin (als Salz der 1,5-Naphthalindisulfonsäure).



x 1/2



5

10 5,0 g (22 mmol) 3-(2-Methoxyphenoxy)-pyrrolidin Hydrochlorid, 2,43 g (24 mmol) Triethylamin und 5,8 g (109 mmol) Acrylnitril wurden mit 0,1 g Kupfer(II)acetat versetzt und 4 Stunden bei 110° C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde durch Flashchromatographie (Kieselgel, Toluol/Essigester-Gradient) gereinigt. Es wurden 5,0 g (93%) der freien Base als gelbliches Öl erhalten.

MS (m/e): 246, 206, 123, 83, 82
 15 R_f = 0,3 (Toluol/Methanol 4:1, Kieselgelplatten)
 IR (CHCl₃): 3030, 3003, 2951, 2822, 2254, 1593, 1503.

Behandeln der freien Base mit 1,5-Naphthalindisulfonsäure in heißem Ethanol ergab das 2:1 Salz der Titelverbindung als farblosen Feststoff.
 Schmelzbereich: 85 - 95° C

20

Beispiele 6 bis 45

Die Beispiele sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt:

25

Legende zu Tabelle 1:

- 30 a) Verwendete Abkürzungen in Spalte B:
 SACCH = 1,1-Dioxido-2,3-dihydro-3-oxo-benzisothiazol-2-yl
 FSULF = [(4-Fluorphenyl)sulfonyl]amino
 NPSULF = [N-Phenyl-N-methylsulfonyl]amino
 TDIAZ = 1,1-Dioxido-3-oxo-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl
 NAPHT = 1,1-Dioxido-2H-naphth[1,8-cd]isothiazol-2-yl
 35 DMP = 4,4-Dimethyl-2,6-dioxo-piperidin-2-yl
 NH₂ = Amino
 CN = Cyano
 PYRR = 3-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)prop-1-ynyl
 DES = N,N-Diethylsulfamoyl
 40 DMS = N,N-Dimethylsulfamoyl
 BITZ = 1,1-Dioxido 2,3-Dihydro-benzisothiazol-2-yl
 SANTH = N-(2-Methoxycarbonylphenyl)sulfamoyl
 SIND = 3-Methyl-indol-1-yl-sulfonyl
 PHEN = 6(5H)-Phenanthridinon-5-yl
 45 DBTH = 5,5-Dioxido-6H-dibenzo[c,e][1,2]thiazin-6-yl
 DMUR = (1,3-Dimethyl-uracil-6-yl)amino
 b) Verwendete Abkürzungen der Laufmittel
 KTM = Toluol/Methanol 4:1; Kieselgelplatten
 KDM = Dichlormethan/Methanol 10:1; Kieselgelplatten
 50 ADM = Dichlormethan/Methanol 100:1; Aluminiumoxidplatten
 AE = Ethanol; Aluminiumoxidplatten
 KTE = Toluol/Essigester 1:1; Kieselgelplatten
 c) Verwendete Abkürzungen der Salze
 OX = Salz der Oxalsäure
 55 NS = Salz der 1,5-Naphthalindisulfonsäure
 (Stöchiometrie: 2 Mol Base/ 1 Mol Säure)
 NDS = Salz der 1,5-Naphthalindisulfonsäure
 (1 Mol Base / 1 Mol Säure)

- Cl = Salz der Salzsäure
W = Salz der L-Weinsäure
F = Freie Base
d) Verwendete Abkürzungen der Edukte
- 5 A = 2-(4-Brombutyl)-2H-benzisothiazol-3-on-1,1-dioxid
B = Chloracetonitril
C = Acrylnitril
D = 2-(4-Brombutyl)-2H-naphth[1,8-cd]isothiazol-1,1-dioxid
E = 2-(4-Brombutyl)-3,4-dihydro-4-phenyl-2H-1,2,4-benzothiadiazin-3-on-1,1-dioxid
10 F = (4-Fluorphenyl)sulfonsäurechlorid
G = 3,3-Dimethylglutarsäureanhydrid
H = Aluminiumhydrid
I = N-(4-Brombutyl)-N-phenyl-methansulfonamid
K = 2-(3-Brompropyl)-2H-benzisothiazol-3-on-1,1-dioxid
15 L = N,N-Dimethyl-vinylsulfonamid
M = N,N-Diethyl-vinylsulfonamid
N = 2-(4-Brombutyl)-2,3-dihydrobenzisothiazol-1,1-dioxide
O = 2-(Ethensulfonylamino)benzoesäuremethylester [aus Anthranilsäure-methylester und 2-Chlorethansulfonsäurechlorid in Gegenwart überschüssigen Triethylamins]
20 P = 3-Methyl-1-vinylsulfonyl-indol [aus 3-Methylindol und 2-Chlorethansulfonsäurechlorid in Gegenwart überschüssiger Triethylamine]
R = 5-(4-Brombutyl)-6(5H)-phenanthridinon
S = 6-(4-Brombutyl)-6H-dibenzo[c,e][1,2]-thiazin-5,5-dioxid
T = 6-(3-Chlorpropyl)amino-1,3-dimethyluracil
25 e) ¹H-NMR (CD₃OD): δ = 1,8 - 2,0 (m, 4H); 2,1 - 2,4 (m, 1H); 2,5 - 2,8 (m, 1H); 3,2 - 3,5 (m, enthält Signale des Lösemittels); 3,7 - 4,2 (m, 4H); 5,2 (m, 1H); 6,85 - 7,0 (m, 3H); 7,2 - 7,4 (m, 2H); 7,75 - 8,15 (m, 4H).
f) R(-)-Enantiomeres von Bsp. 8; α_D²⁰ = -7,0 (c = 1, CH₃OH)
g) sirupös, wird nach Degeneration mit Diethylether fest.
h) ¹H-NMR (CD₃OD): δ = 1,05 (s, 6H); 2,1 - 2,7 (m, 6H); 3,3 - 3,6 (m, enthält Signale des Lösemittels); 3,7 -
30 4,2 (m, darunter: 3,75, s, OCH₃; 7H); 5,1 (m, 1H); 6,85 - 7,1 (m, 4H).
q) Elementaranalyse C₂₃H₂₈N₂O₅S x C₄H₈O₆
k) ¹³C-NMR (CDCl₃): 25,4 (t), 26,5 (t), 32,1(t), 36,9 (t), 50,4 (t), 52,8 (t), 55,6 (t), 55,9 (q), 60,3 (t), 77,6 (d), 112,1 (d), 114,8 (d), 120,8 (d), 121,3 (d), 128,0 (d), 128,5 (d), 129,5 (d), 139,1 (s), 147,4 (s), 150,0 (s).
l) aus Beispiel 57 durch Umsetzung mit 1-(Prop-2-ynyl)-2-pyrrolidon und Paraformaldehyd in Gegenwart von
35 Kupfer(II)acetat
m) S(+)-Enantiomeres von Beispiel 8 α_D²⁰ = +7,1 (c = 1, CH₃OH)

40

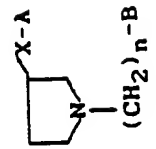
45

50

55

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Tabelle 1: Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



Bsp.	-X-(A)	-A	-Ba)	n	R _f /Solvens b)	Salz ^{c)} /Schmp [°C]	hergestellt aus ^{d)}	Methode
6	-O-	Phenyl	SACCH	4	0,35 (KTM)	Cl; amorph ^{e)}	Bsp. 48 + A	M 1
7	-OCH ₂ -	Phenyl	SACCH	4	0,4 (KDM)	NS; 155-158	Bsp. 49 + A	M 1
8	-O-	2-Methoxyphenyl	SACCH	4	0,35 (KTM)	OX; 134	Bsp. 50 + A	M 1
9 ^{f)}	-O-	2-Methoxyphenyl	SACCH	4	0,52 (KDM)	F; g)	Bsp. 55 + A	M 1
10	-O-	3-Methoxyphenyl	SACCH	4	0,52 (KDM)	NS; 173-178	Bsp. 51 + A	M 1
11	-O-	2-Methoxyphenyl	NH ₂	2	0,1 (KTM)	NDS; >220	Bsp. 14 + H	M 2.1.
12	-O-	2-Methoxyphenyl	FSULF	2	0,4 (KTM)	Cl; 98-110	Bsp. 11 + F	M 2.2.
13	-O-	2-Methoxyphenyl	DMP	2	0,3 (KTM)	Cl; hydr. ^{h)}	Bsp. 11 + G	M 2.3.
14	-O-	2-Methoxyphenyl	CN	1	0,57 (KTM)	F; 73-76	Bsp. 50 + B	M 1
15	-CH ₂ O-	2-Methoxyphenyl	SACCH	4	0,34 (ADM)	W; amorph ⁱ⁾	Bsp. 46 + A	M 1
16	-O-	2-Methoxyphenyl	NPSULF	4	0,24 (KTM)	F; k)	Bsp. 50 + I	M 1
17	-O-	2-Methoxyphenyl	NAPHT	4	0,35 (KTM)	NS; 115-117	Bsp. 50 + D	M 1

Fortsetzung Tabelle 1

Bsp.	-X-(A)	-A	B ^{a)}	n	R _f /Solvens b)	Salz ^{c)} /Schmp [°C]	hergestellt aus ^{d)}	Methode
18	-O-	2-Methoxyphenyl	TDIAZ	4	0,38 (KDM)	Cl; amorph	Bsp.50 + E	M 1
19	-O-	(2-Carbamoyl)-phenyl	SACCH	4	0,75 (AE)	NDS; >220	Bsp.53 + A	M 1
20	-O-	(2-Methoxy-6-cyano)phenyl	SACCH	4	0,38 (KTM)	NS; 165(Zers)	Bsp.47 + A	M 1
21	-O-	(1-Cyano)-naphth-2-yl	SACCH	4	0,59 (KDM)	F; 132-134	Bsp.54 + A	M 1
22	-O-	(2-Carbamoyl)-naphth-1-yl	SACCH	4	0,44 (KDM)	NS; >167 (Sintern)	Bsp.56 + A	M 1
23	-O-	Naphth-1-yl	SACCH	4	0,50 (KDM)	NS; 209-215	Bsp.57 + A	M 1
24	-O-	Naphth-2-yl	SACCH	4	0,53 (KDM)	OX; 142-149	Bsp.58 + A	M 1
25	-OCH ₂ -	Naphth-1-yl	SACCH	4	0,35 (KDM)	OX; amorph	Bsp.59 + A	M 1
26	-OCH ₂ -	Naphth-2-yl	SACCH	4	0,4 (KDM)	NS; 138	Bsp.60 + A	M 1
27	-OCH ₂ -	2-Fluorphenyl	SACCH	4	0,23 (KTM)	NS; 143-148	Bsp.61 + A	M 1
28	-O-	(1-Methyl)indol-4-yl	SACCH	4	0,44 (KDM)	NS; >162(Zers)	Bsp.62 + A	M 1

Fortsetzung Tabelle 1

Bsp.	-X-(A)	-A	Ba)	n	R _f /Solvens b)	Salz c)/Schmp [°C]	hergestellt aus d)	Methode
29	-O-	Naphth-1-yl	NAPHT	4	0,64 (KDM)	Cl; 192-193	Bsp. 57 + D	M 1
30	-O-	4-Methoxyphenyl	SACCH	4	0,6 (KDM)	NS; 192-196	Bsp. 63 + A	M 1
31	-O-	5,6,7,8-Tetra- hydro-naphth-1-yl	SACCH	4	0,38 (KDM)	NS; 190-192	Bsp. 64 + A	M 1
32	-O-	Chinolin-2-yl	SACCH	4	0,28 (KTM)	NDS; 200 (Zers.)	Bsp. 65 + A	M 1
33	-O-	Isochinolin-1-yl	SACCH	4	0,63 (KDM)	NDS; 180 (Zers.)	Bsp. 66 + A	M 1
34	-O-	Naphth-1-yl	PYRR	1	0,75 (KTM)	Cl; 138-140		1)
35	-O-	2-Methoxyphenyl	SACCH	3	0,44 (KTM)	NS; ab 225 (Zers.)	Bsp. 50 + K	M 1
36	-O-	2-Methoxyphenyl	DMS	2	0,24 (KTM)	NS; 162-164	Bsp. 50 + L	M 3
37	-O-	2-Methoxyphenyl	DES	2	0,30 (KTM)	NS; 145-150	Bsp. 50 + M	M 3
38 ^{m)}	-O-	2-Methoxyphenyl	SACCH	4	0,50 (KDM)	F; 70-73	Bsp. 67 + A	M 1
39	-O-	2-Methoxyphenyl	BITZ	4	0,44 (KDM)	NS; 150-156	Bsp. 50 + N	M 1
40	-O-	2-Methoxyphenyl	SANTH	2	0,36 (KTE)	NS; 168-170	Bsp. 50 + O	M 3

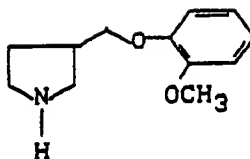
Fortsetzung Tabelle 1

Bsp.	-X-(A)	-A	Ba)	n	R _f /Solvens b)	Salz ^c /Schmp [°C]	hergestellt aus d)	Methode
41	-O-	2-Methoxyphenyl	SIND	2	0,46 (KTE)	F; 156-158	Bsp. 50 + P	M 3
42	-O-	2-Methoxyphenyl	PHEN	4	0,31 (KDM)	Cl; 169-170	Bsp. 50 + R	M 1
43	-O-	2-Methoxyphenyl	DBTH	4	0,48 (KDM)	NS; 182-186	Bsp. 50 + S	M 1
44	-O-	2-(Prop-2-enyl- oxy)phenyl	SACCH	4	0,46 (KDM)	NS; 138-142	Bsp. 68 + A	M 1
45	-O-	2-Methoxyphenyl	DMUR	3	0,35 (KDM)	NDS; 199 (Zers.)	Bsp. 50 + T	M 1

Ausgangsverbindungen

Beispiel 46

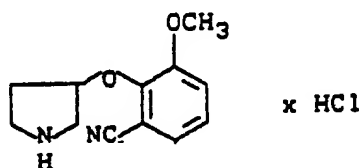
3-(2-Methoxyphenoxy)methyl-pyrrolidin



- Die Lösung von 5,0 g (17 mmol) 1-Benzyl-3-(2-methoxyphenoxy)methyl-pyrrolidin und 10,6 g (0,17 mol) Ammoniumformiat in 300 ml Methanol wurde mit 5,0 g 10% Palladium auf Aktivkohle versetzt und 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde vom Katalysator durch Filtration abgetrennt und das Filtrat vom Lösemittel im Vakuum befreit. Der Rückstand wurde mit 1 N NaOH basisch gestellt und die Mischung mit Ether extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen wurden 1,5 g (43%) der Titelverbindung als Öl erhalten.
- $R_f = 0,35$ (Dichlormethan/Methanol 20:1; Aluminiumoxidplatten)
(vgl. DE-A 23 150 92)

Beispiel 47

3-(2-Cyano-6-methoxy)phenoxy-pyrrolidin-Hydrochlorid



- 6,3 g (19,8 mmol) 1-tert.Butoxycarbonyl-3-(2-cyano-6-methoxy-phenoxy)pyrrolidin wurden bei 0° C mit 14,8 ml (59,4 mmol) 4 M Chlorwasserstoff in wasserfreiem Dioxan versetzt. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wurden nochmals 7,4 ml 4 M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Nach weiteren 2 Stunden wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Toluol angerieben und über Nacht unter Toluol kristallisieren lassen. Auf diese Weise wurden 4,2 g (83%) leicht rötliche Kristalle erhalten.
- Schmp.: 132° C (ab 98° C: sintern)
 $R_f = 0,14$ (Dichlormethan/Methanol 10:1, Kieselgelplatten)
[freie Base]

Beispiele 48 bis 68

- Die Beispiele 48 bis 68 sind in Tabell 2 zusammengefaßt; sie wurden analog zu Beispiel 46 und 47 erhalten.

Legende zu Tabelle 2

- a) DC-System: Kieselgelplatten
 Laufmittel:
 5 TET = Toluol/Ethanol/Triethylamin 5:3:1
 DM = Dichlormethan/Methanol 10:1
 b) Salze:
 Cl = Hydrochlorid ; F = freie Base
 c) Darstellung aus Bsp.72 mit Trifluoressigsäure bei 0 ° C/45 min und anschließender Freisetzung der Base
 10 mit Alkali.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,0 - 2,3 (m, ca. 4H, enthält auch Signal von -NH und Wasserspuren); 2,9 - 3,3 (m, 4H); 4,9 (m, 1H); 6,85 - 7,1 (m, 2H); 7,45 - 7,6 (m, 2H).
 d) Sintern ab 98 ° C
 e) aus Bsp. 52
 15 f) Als Rohprodukt weiter umgesetzt zu Beispiel 9
 g) amorph, hygroskopischer Feststoff
¹H-NMR (CD₃OD): δ = 2,0 - 2,5 (m, 2H); 3,4 - 3,8 (m, 4H); 5,15 (m, 1H); 7,5 - 8,3 (m, 6H).
 h) Dihydrochlorid; direkt weiter umgesetzt zu Beispiel 28.
 i) 3 Äquivalente HCl in Dioxan eingesetzt;
 20 Dihydrochlorid. amorph, hygroskopisch.
¹H-NMR (CD₃OD): δ = 2,5 (mc, 2H); 3,55 (mc, 2H); 3,75 (mc, 2H); 5,9 (m, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,6 (m, 1H); 7,8 - 8,1 (m, 3H); 8,6 (d, 1H).
 k) S(+)-Enantiomeres; α_D²⁰ (Hydrochlorid) + 22,6 (c=1; CH₃OH)

25

30

35

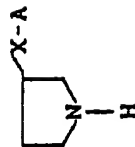
40

45

50

55

Tabelle 2: Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



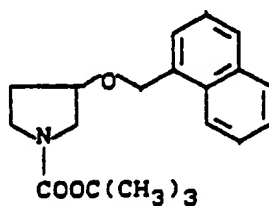
Bsp.	-X-(A)	-A	R _f /Solvens a)	Salz ^b /Schmp [°C]	hergestellt aus
48	-O-	Phenyl	[vgl. DE 19 64 511]		
49	-OCH ₂ -	Phenyl	0,41 (TET)	Cl; Sirup	Bsp.71
50	-O-	2-Methoxyphenyl	[vgl. US 430 60 65]		
51	-O-	3-Methoxyphenyl	[vgl. DE 19 64 511]		
52	-O-	2-Cyanophenyl	0,35 (TET)	F; Sirup ^c	Bsp.72
53	-O-e)	2-Carbamoylphenyl	[vgl. DE 19 64 510]		
54	-O-	(1-Cyano)naphth-2-yl	0,11 (DM)	Cl; 204-208	Bsp.70
55	-O-	2-Methoxyphenyl	f)	-	Bsp.74

Fortsetzung Tabelle 2

Bsp.	-X-(A)	-A	R _f /Solvens a)	Salz ^b /Schmp [°C]	hergestellt aus
56	-O-	(2-Carbamoyl- naphth-1-yl	0,1 (TET)	Cl; g)	Bsp. 75
57	-O-	Naphth-1-yl	0,42 (TET)	Cl; 223-226	Bsp. 77
58	-O-	Naphth-2-yl	0,5 (TET)	Cl; 168-170	Bsp. 78
59	-OCH ₂ -	Naphth-1-yl	0,25 (TET)	Cl; 117-124	Bsp. 69
60	-OCH ₂ -	Naphth-2-yl	0,28 (TET)	Cl; 128-130	Bsp. 79
61	-OCH ₂ -	2-Fluorphenyl	0,5 (TET)	Cl; Sirup	Bsp. 80
62	-O-	(1-Methyl)- indol-4-yl	0,1 (TET)	Cl; Sirup ^h	Bsp. 81
63	-O-	4-Methoxyphenyl	[vergl. J. Med. Chem. 12, 435 (1969)]		
64	-O-	5,6,7,8-Tetra- hydro-naphth- 1-yl	0,52 (TET)	Cl; 196-200	Bsp. 83
65	-O-	Chinolin-2-yl	0,42 (TET)	i)	Bsp. 84
66	-O-	Isochinolin-1- yl	0,38 (TET)	Cl; Schaum	Bsp. 85
67k)	-O-	2-Methoxyphenyl	0,22 (TET)	Cl; 145-147	Bsp. 86
68	-O-	2-(Prop-2-en-1- yloxy)phenyl	0,2 (TET)	Cl; Sirup	Bsp. 87

Beispiel 69

1-tert.Butoxycarbonyl-3-(1-naphthyl)methoxy-pyrrolidin



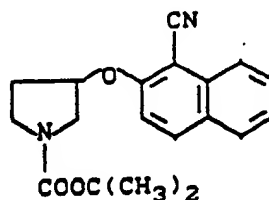
Zur Lösung von 7,49 g (40 mmol) 1-tert.Butoxycarbonyl-3-hydroxy-pyrrolidin in 40 ml trockenem Dimethylsulfoxid wurde bei 0 °C 1,27 g einer 80%igen Suspension von Natriumhydrid in Paraffin (44 mmol) in kleinen Portionen gegeben. Anschließend wurden 7,77 g (44 mmol) 1-Chlormethyl-naphthalin langsam zugetropft. Nach 3 Stunden bei Raumtemperatur wurde auf 200 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegossen, mit Ether mehrmals extrahiert, getrocknet (MgSO₄) und eingengt. Flashchromatographie (Petrolether-Toluol, dann Toluol-Essigester-Gradienten) ergab 10,5 g der Titelverbindung (76%) als gelbliches Öl.
 $R_f = 0,46$ (Toluol-Essigester 3:1)

10 Beispiel 70

1-tert.Butoxycarbonyl-3-[(1-cyano)-2-naphthyloxy]pyrrolidin

15

20



25

Zur Lösung von 6,2 g (37 mmol) 1-Cyano-2-hydroxy-naphthalin, 8,2 g (44 mmol) 1-tert.Butoxycarbonyl-3-hydroxypyrrolidin und 11,5 g (44 mmol) Triphenylphosphin in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden bei 0 °C 7,66 g (44 mmol) Azodicarbonsäurediethylester in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran getropft. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wurde eingengt und der Rückstand durch zweimalige Flashchromatographie (Toluol-Essigester-Gradient) gereinigt. Man erhielt 7,3 g rötliches Öl, das durch Verreiben mit Ether zur Kristallisation gebracht wurde.

Ausbeute: 4,7 g (40%)
 Schmp.: 145-148 °C
 $R_f = 0,33$ (Toluol/Essigester 3:1, Kieselgelplatten)

35

Beispiele 71 bis 87

Die Beispiele 71 bis 87 sind in der Tabelle 3 zusammengefaßt; sie werden analog zu den Beispielen 69/70 erhalten.

40

Legende zu Tabelle 3

- 45 a) Verwendete Abkürzungen:
 BN = Phenylmethyl
 BOC = tert.Butoxycarbonyl
 b) Sofern nicht anders vermerkt fielen die Produkte als Öle an.
 Verwendete Abkürzungen der DC-Systeme: Kieselgelplatten, Laufmittel TE 31 = Toluol/Essigester 3:1
 50 TE 11 = Toluol/Essigester 1:1
 TM 41 = Toluol/Methanol 4:1
 c) Verwendete Abkürzungen:
 X = 1-tert.Butoxycarbonyl-3-hydroxy-pyrrolidin (erhalten durch Umsetzung von 3-Hydroxypyrrolidin mit Pyrokohlensäure-di-tert.butylester in Tetrahydrofuran/Methanol 5:1)
 55 A besitzt die in der Spalte "A" angegebene Bedeutung
 d) (-)-Enantiomeres; $\alpha_D^{20} = -6,8$ (CH₃OH; c = 0,93)
 e) (-)-1-Benzyl-3-hydroxy-pyrrolidin
 [J. Med. Chem. 29, 2504 (1986)].

- f) Umsetzung von Beispiel 76 mit Ammoniak (gasförmig) in Ethanol bei 0 °C bis Raumtemperatur.
 g) Enthält noch unumgesetztes 2-Naphthol; als Gemisch weiter umgesetzt.
 h) Umsetzung von Beispiel 82 mit Dimethylsulfat und Natriumhydrid in Dimethylformamid bei 0 °C →
 Raumtemperatur
 5 i) Schmelzpunkt 160-162 °C
 k) Kieselgelplatten; Laufmittel = Essigester;
 MS (m/e) = 314, 257, 241, 169
 l) Durchführung in THF/Acetonitril 1:2,5 bei 40 ° bis 50 °C
 m) S(+)-Enantiomer; $\alpha_D^{20} = +32,4$ (c = 1; CH₃OH)
 10 n) R(-)-1-tert.-Butoxycarbonyl-3-hydroxy-pyrrolidin [$\alpha_D^{20} = -25,4$ (c = 1; CH₃OH)], Heterocycles 1987, 2247;

15

20

25

30

35

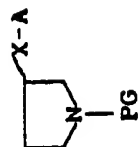
40

45

50

55

Tabelle 3: Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



Bsp.	-X-(A)	-A	PG ^{a)}	R _f /Solvens b)	hergestellt aus c)
71	-OCH ₂ -	Phenyl	BOC	0,49 (TE 31)	X + A-CH ₂ Br
72	-O-	2-Cyanophenyl	BOC	0,27 (TE 31)	X + A-OH
73	-O-	(2-Methoxy-6-cyano)-phenyl	BOC	0,42 (TE 31)	X + A-OH
74 ^{d)}	-O-	2-Methoxyphenyl	BN	0,38 (TE 11)	e) + A-OH
75	-O-	(2-Carbamoyl)-naphth-1-yl	BOC	0,3 (TM 41)	Bsp. 76 + NH ₃ f)
76	-O-	(2-Phenoxycarbonyl)-naphth-1-yl	BOC	0,46 (TE 31)	X + A-OH
77	-O-	Naphth-1-yl	BOC	0,63 (TE 31)	X + A-OH
78	-O-	Naphth-2-yl	BOC	0,69 (TE 31)	X + A-OH
79	-OCH ₂ -	Naphth-2-yl	BOC	0,43 (TE 31)	X + A-CH ₂ Cl

Fortsetzung Tabelle 3

Bsp.	-X-(A)	-A	PGA)	R _f /Solvens b)	hergestellt aus c)
80	-OCH ₂ -	2-Fluorphenyl	BOC	0,48 (TE 31)	X + A-CH ₂ Br
81	-O-	(1-Methyl)indol-4-yl	BOC	0,48 (TE 31)	Bsp. 82 + (CH ₃) ₂ SO ₄ h)
82	-O-	Indol-4-yl	BOC	0,42 (TE 31) i)	X + A-OH
83	-O-	5,6,7,8-Tetrahydro- naphth-1-yl	BOC	0,58 (TE 31)	X + A-OH
84	-O-	Chinolin-2-yl	BOC	0,87 ^k)	X + A-OH
85	-O-	Isochinolin-1-yl	BOC	0,58 (TM 41)	X + A-OH l)
86 ^m)	-O-	2-Methoxyphenyl	BOC	0,49 (TE 31)	n) + A-OH
87	-O-	2-(Prop-2-en-1- yloxy)-phenyl	BOC	0,52 (TE 31)	X + A-OH

Anwendungsbeispiel

Beispiel 69

Affinität zum 5-HT₁-Rezeptor

In Tabell 4 wird beispielhaft die hohe Affinität der erfindungsgemäßen Verbindung zu 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren vom Subtyp 1 dargestellt. Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Daten, die aus Rezeptorbindungsstudien mit Kalbs-Hippocampus-Membranpräparaten ermittelt wurden. Als radioaktiv markierter Ligand wurde hierzu ³H-Serotonin verwendet.

Tabelle 4

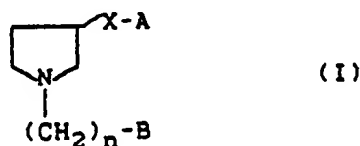
Verbindung des Beispiels-Nr.	K _i (nmol/l)
1	2
6	9
8	1,3
10	6
19	7
23	0,3

Vergleich:

In der DE-A 1 964 511 wurden Pyrrolidine mit
A gleich o-Methoxy-phenyl,
X gleich Sauerstoff,
B gleich 2-Propyl und
n gleich 0
beschrieben.
Diese Verbindung hat einen K_i-Wert von 1,0 µmol/l.

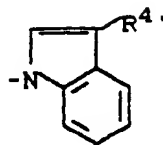
Ansprüche

1. 1,3-Disubstituierte Pyrrolidine der allgemeinen Formel



worin
A - Phenyl oder Hetaryl, das gegebenenfalls mit aromatischen, gesättigten oder ungesättigten cyclischen oder heterocyclischen Kohlenwasserstoffen kondensiert ist, bedeutet, wobei dieser Rest gegebenenfalls substituiert sein kann,
X - -O-CH₂-, -CH₂-O- oder -O- bedeutet,
und
B - Cyano oder eine Gruppe der Formel
-COOR¹, -CONR²R³, -SO₂NR²R³, -SO_mR⁴, -NR⁵R⁶, oder -C=C-CH₂-NR⁵R⁶ bedeutet,
wobei
R¹ - für Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Aryl oder Aralkyl steht,
R² und R³ gleich oder verschieden sind und
- für Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl stehen, wobei die Arylreste durch Halogen, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl substituiert sein können,
R⁴ - für Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl steht, wobei die Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Alkyl, Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können, oder

- für eine Gruppe der Formel

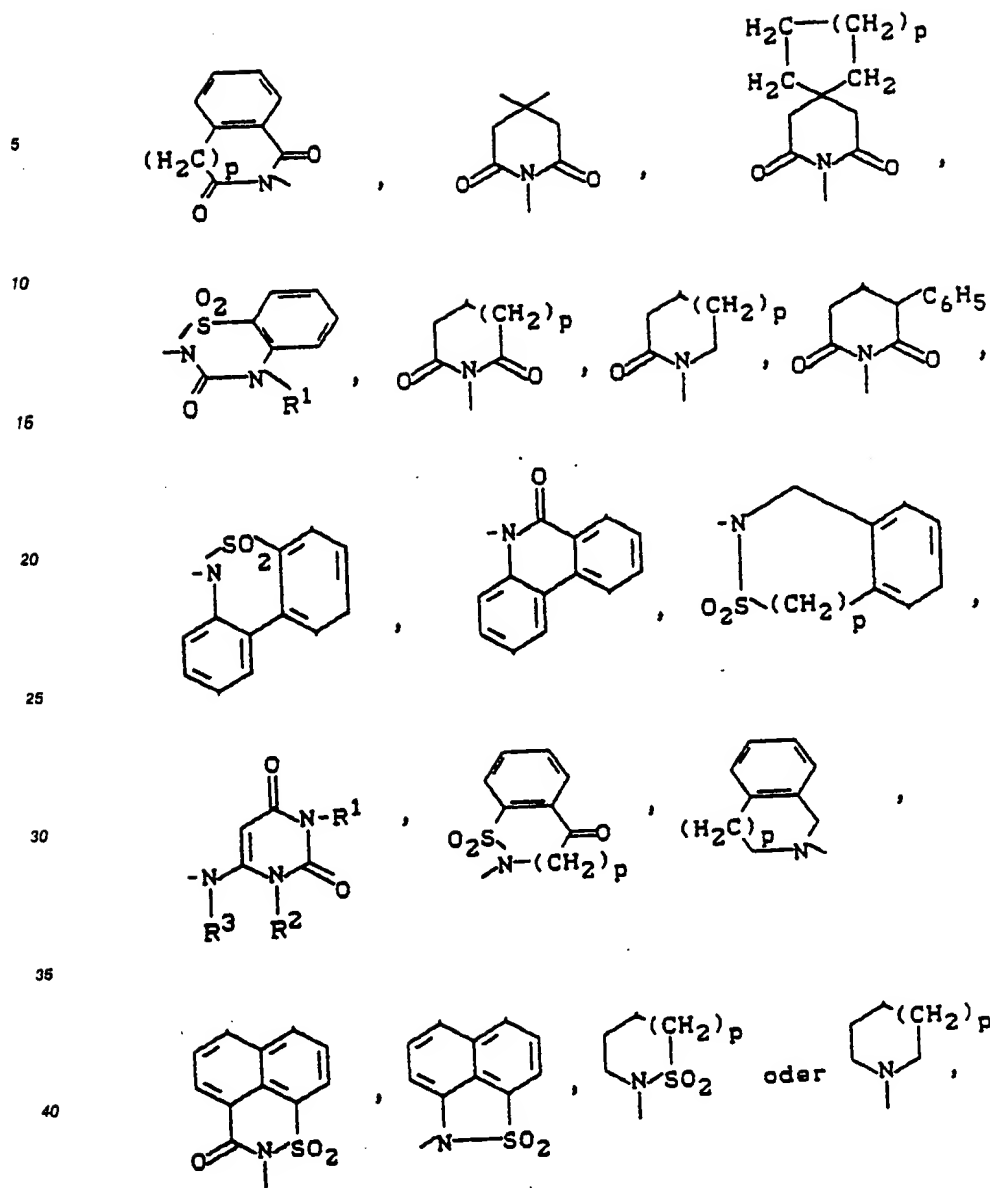


- steht,
 worin R^4 Wasserstoff oder Alkyl bedeutet,
 m - für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,
 R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und
 - für Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl stehen, wobei die Arylreste durch Halogen, Cyano,
 16 Alkyl, Alkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können, oder
 - für eine Gruppe der Formel
 $-COR^7$ oder $-SO_2R^8$ stehen,
 worin
 R^7 - Wasserstoff oder
 20 - eine Gruppe NHR^9 oder
 - Alkyl, Cycloalkyl oder Alkoxy, oder
 - Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkoxy oder Heteroaryl bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich
 oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluorme-
 thylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,
 25 R^8 - Cycloalkyl oder
 - Alkyl, das durch Cyano, Halogen, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, oder
 - Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden
 durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro,
 Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können, oder
 30 - eine Gruppe NR^2R^3 bedeutet, wobei
 R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben
 und
 R^3 - Wasserstoff oder
 - Cycloalkyl oder
 35 - gegebenenfalls substituiertes Alkyl, oder
 - Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl bedeutet, wobei die Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch
 Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Amino,
 Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,
 oder wobei
 40 R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe

45

50

55



45 bilden,
worin

p - eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet.

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben.

n - eine Zahl von 1 bis 10 bedeutet

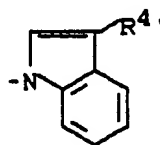
50 und deren Salze.

2. 1,3-disubstituierte Pyrrolidine der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1,

worin

55 A für Phenyl oder ein monocyclischer fünf- oder sechsgliedriger Hetarylrest, der ein oder zwei Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatome enthält, steht, an die gegebenenfalls ein bis drei aromatische (C₅ bis C₈), gesättigte oder ungesättigte cyclische (C₅ bis C₈) Kohlenwasserstoffe oder fünf- oder sechsgliedrige Heterocyclen (mit einem oder zwei Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen) kondensiert sind, wobei dieser Rest gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkenyloxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Cyano, Phenyl, Benzyl, Fluor, Chlor, Brom,

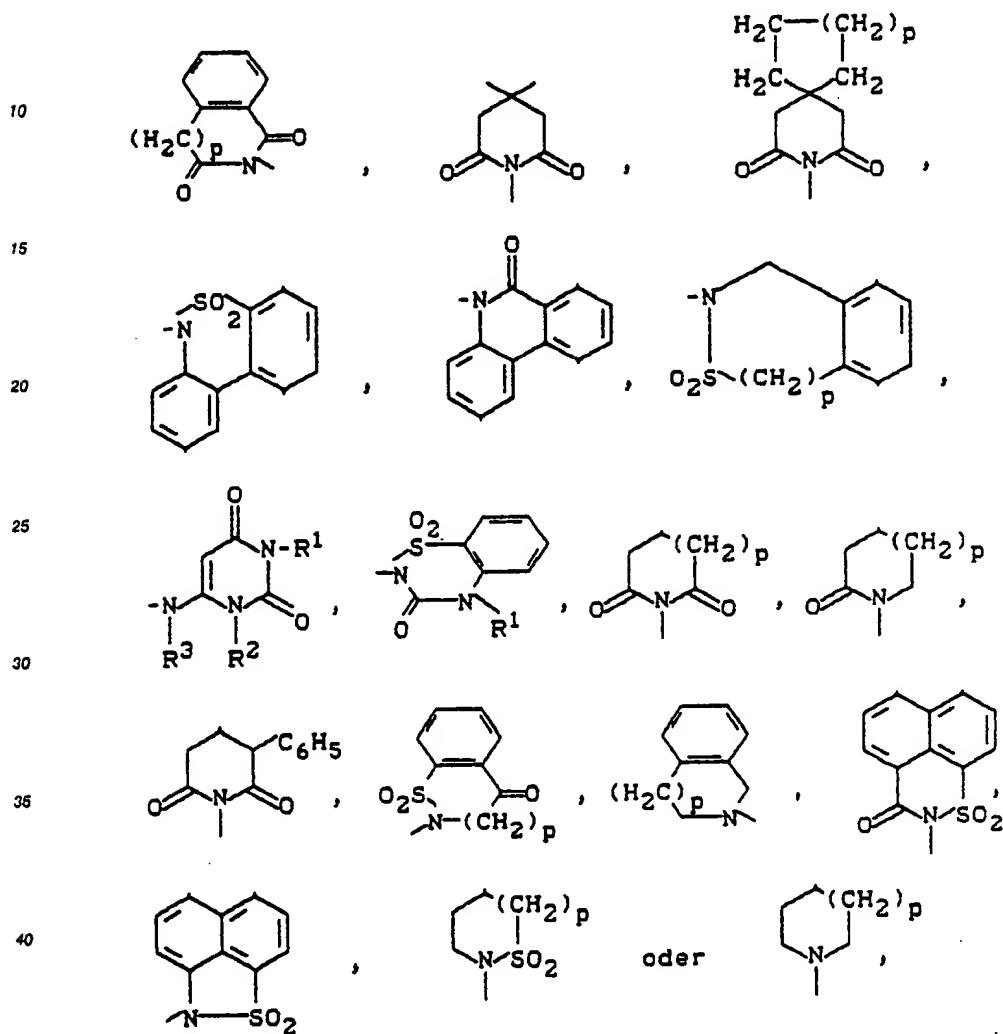
- Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy oder einen Rest der Formel $-\text{CO}-\text{NYZ}$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Y}'$, $-\text{SO}_2-\text{NYZ}$ oder $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Y}$ substituiert ist, wobei
 Y, Z gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Alkyl (C_1 bis C_6) stehen, und
 Y' für Alkyl (C_1 bis C_6) oder Aryl steht,
 5 und im Fall von Stickstoffheterocyclen gegebenenfalls als N-Oxid vorliegt,
 X - für $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ oder $-\text{O}-$ steht,
 B - für Cyano oder eine Gruppe der Formel
 $-\text{COOR}^1$, CONR^2R^3 , $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$, $-\text{SO}_m\text{R}^4$, NR^5R^6 oder
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{NR}^5\text{R}^6$ steht, wobei
 10 R^1 - für Wasserstoff, Alkyl (C_1 bis C_{11}), Cycloalkyl (C_5 bis C_8), Alkenyl (C_2 bis C_{12}), Aryl (C_6 bis C_{11}) oder
 Aralkyl (C_7 bis C_{17}) steht,
 R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und
 - für Wasserstoff, Alkyl (C_1 bis C_{12}), Cycloalkyl (C_5 bis C_8), Aryl (C_6 bis C_{12}) oder Aralkyl (C_7 bis C_{14})
 stehen, wobei die Arylreste durch Halogen, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl (C_1-C_6) substituiert sein können,
 15 R^4 - für Alkyl (C_1 bis C_{12}), Cycloalkyl (C_5 bis C_8), Aryl (C_6 bis C_{12}) oder Aralkyl (C_7 bis C_{14}) steht, wobei
 die Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Alkyl (C_1 bis C_6), Alkoxy (C_1 bis
 C_6), Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können, oder
 - für eine Gruppe der Formel



- steht,
 worin $\text{R}^{4'}$ Wasserstoff oder Alkyl (C_1-C_6) bedeutet
 m - für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,
 30 R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und
 - für Wasserstoff, Alkyl (C_1 bis C_{12}), Cycloalkyl (C_5 bis C_8), Aryl (C_6 bis C_{12}) oder Aralkyl (C_7 bis C_{14})
 stehen, wobei die Arylreste durch Halogen, Cyano, Alkyl (C_1 bis C_6), Alkoxy (C_1 bis C_6) oder Trifluormethyl
 substituiert sein können, oder
 - für eine Gruppe der Formel $-\text{COR}^7$ oder $-\text{SO}_2\text{R}^8$ stehen,
 35 worin
 R^7 - Wasserstoff oder:
 - eine Gruppe NHR^9 oder
 - Alkyl (C_1 bis C_{11}), Cycloalkyl (C_5 bis C_8) oder Alkoxy (C_1 bis C_{12}), oder
 - Aryl (C_6 bis C_{12}), Aryloxy (C_6 bis C_{12}), Aralkyl (C_7 bis C_{14}), Aralkoxy (C_6 bis C_{12}) oder Heteroaryl (fünf-
 40 oder sechsgliedriger Ring mit ein oder zwei Sauerstoff- und/oder Stickstoff- und/oder Schwefelatomen)
 bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl (C_1 bis C_6), Alkoxy
 (C_1 bis C_6), Alkylthio (C_1 bis C_6), Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio,
 Amino, Alkyl- (C_1 bis C_6)-amino oder Dialkyl- (C_1 bis C_6)-amino substituiert sein können,
 R^8 - Cycloalkyl (C_5 bis C_8), oder
 45 - Alkyl (C_1 bis C_{12}), das durch Cyano, Halogen, Alkoxy (C_1 bis C_{12}) oder Alkoxy- (C_1 bis C_{12})-carbonyl
 substituiert sein kann, oder
 - Aryl (C_6 bis C_{12}), Aralkyl (C_7 bis C_{14}) oder Heteroaryl (fünf- oder sechsgliedriger Ring mit ein oder zwei
 Sauerstoff und/oder Stickstoff- und/oder Schwefelatomen) bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-
 fach gleich oder verschieden durch Alkyl (C_1 bis C_6), Alkoxy Alkylthio (C_1 bis C_6), Halogen, Cyano,
 50 Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Amino, Alkyl- (C_1 bis C_6)-amino oder Dialkyl- (C_1 bis
 C_6)-amino substituiert sein können, oder
 - eine Gruppe NR^2R^3 bedeutet, wobei
 R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben und
 R^9 - Wasserstoff, oder
 55 - Cycloalkyl (C_5 bis C_8), oder
 - gegebenenfalls substituiertes Alkyl (C_1 bis C_{12}), oder
 - Aryl (C_6 bis C_{12}), Aralkyl (C_7 bis C_{14}) oder Heteroaryl (fünf- oder sechsgliedriger Ring mit ein oder zwei
 Sauerstoff und/oder Stickstoff- und/oder Schwefelatomen) bedeutet, wobei die Arylreste bis zu 3-fach gleich

oder verschieden durch Alkyl (C_1 bis C_6), Alkoxy (C_1 bis C_6), Alkylthio (C_1 bis C_6), Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Amino, Alkyl- (C_1 bis C_6) amino oder Dialkyl- (C_1 bis C_6) amino substituiert sein können,
oder wobei

5 R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe



5 bilden,
worin

p - eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

50 n - eine Zahl von 1 bis 10 bedeutet
und deren Salze.

3. 1,3-Disubstituierte Pyrrolidine nach den Ansprüchen 1 und 2,

worin

55 A für Phenyl oder einen monocyclischen fünf- oder sechsgliedrigen Hetarylrest, der ein oder zwei Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatome enthält, steht, an die gegebenenfalls ein bis drei aromatische (C_5 bis C_6), gesättigte oder ungesättigte cyclische (C_5 bis C_6) Kohlenwasserstoffe oder fünf- oder sechsgliedrige Heterocyclen (mit einem oder zwei Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen) kondensiert sind, wobei di ser R st gegebenenfalls ein- od r zweifach durch Niederalkyl, Niederalkoxy,

Niederalkoxycarbonyl, Niederalkenyloxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Cyano, Phenyl, Benzyl, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy oder einen Rest der Formel $-\text{CO}-\text{NYZ}$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Y}'$, $-\text{SO}_2-$

NYZ oder $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Y}$ substituiert ist, wobei

Y, Z gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Alkyl (C_1 bis C_6) stehen und

5 Y' für Alkyl (C_1 bis C_6 oder Aryl) steht, und im Fall von Stickstoffheterocyclen gegebenenfalls als N-Oxid vorliegt,

X - für $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ oder $-\text{O}-$ steht,

B - für Cyano oder eine Gruppe der Formel

$-\text{COOR}^1$, CONR^2R^3 , $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$, $-\text{SO}_m\text{R}^4$, NR^5R^6 oder $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{NR}^5\text{R}^6$ steht, wobei

10 R^1 - für Wasserstoff, Niederalkyl oder Phenyl steht,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, Niederalkyl oder Phenyl stehen, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkoxy oder Niederalkoxycarbonyl substituiert sein kann,

R^4 - für Niederalkyl, oder

15 - für Phenyl steht, das bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiert sein kann, oder

- für eine Gruppe der Formel



25

steht,

worin R^4 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet,

m - für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und

30 - für Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl oder Benzyl stehen, wobei die Phenylreste durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Niederalkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können, oder

- für eine Gruppe der Formel

$-\text{COR}^7$ oder $-\text{SO}_2\text{R}^8$ stehen,

worin

35 R^7 - Wasserstoff bedeutet, oder

- eine Gruppe NHR^9 bedeutet, oder

- Niederalkyl oder Niederalkoxy bedeutet, oder

40 - gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Benzyloxy, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet,

R^8 - Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, oder

- gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Niederalkoxycarbonyl substituiertes Niederalkyl bedeutet, oder

45 - gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Naphthyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyrimidyl, Pyridyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet, oder

- eine Gruppe NR^2R^3 bedeutet,

wobei

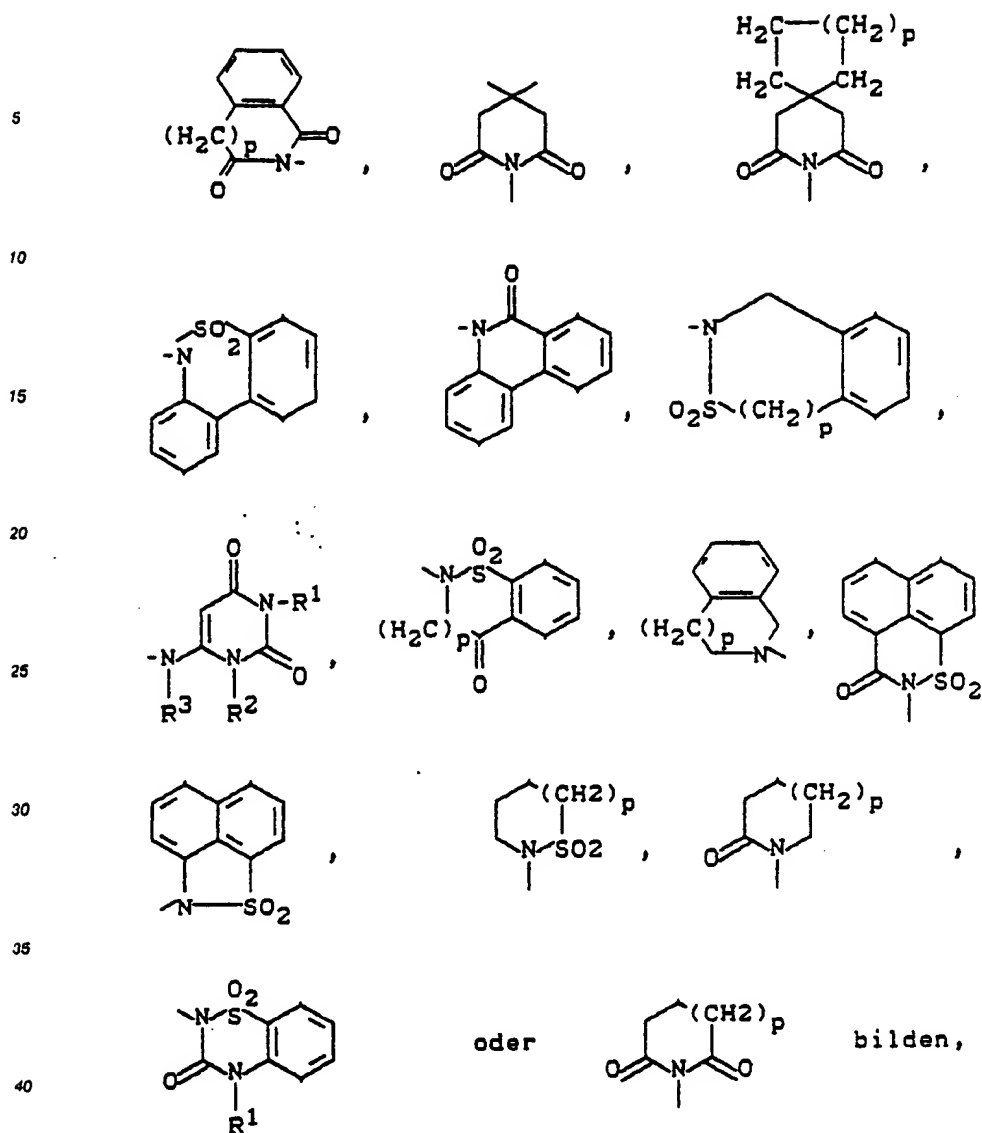
R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben, und

50 R^9 - gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor oder Brom substituiertes Niederalkyl bedeutet, oder

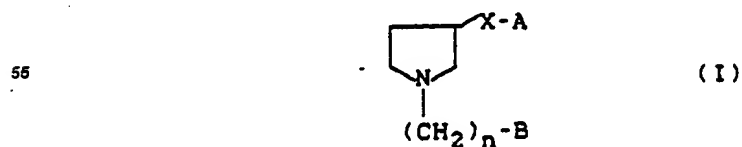
- gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet,

oder

55 R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe



- 45 worin
 p - eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
 R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,
 und
 n - eine Zahl 1 bis 8 bedeutet
 50 und deren Salze.
 4. 1,3-Disubstituierte Pyrrolidine nach den Ansprüchen 1 - 3, zur therapeutischen Behandlung.
 5. Verfahren zur Herstellung von 1,3-disubstituierten Pyrrolidinen der allgemeinen Formel



worin

A - Phenyl oder Hetaryl, das gegebenenfalls mit aromatischen, gesättigten oder ungesättigten cyclischen oder heterocyclischen Kohlenwasserstoffen kondensiert ist, bedeutet, wobei dieser Rest gegebenenfalls substituiert sein kann,

5 X - -O-CH₂-, -CH₂-O- oder -O- bedeutet, und

B - Cyano oder eine Gruppe der Formel

-COOR¹, -CONR²R³, -SO₂NR²R³, -SO_mR⁴, -NR⁵R⁶, oder -CH=C-CH₂-NR⁵R⁶ bedeutet, wobei

R¹ - für Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Aryl oder Aralkyl steht,

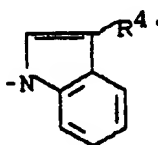
R² und R³ gleich oder verschieden sind und

10 - für Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl stehen, wobei die Arylreste durch Halogen, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl substituiert sein können,

R⁴ - für Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl steht, wobei die Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Alkyl, Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können, oder

- für eine Gruppe der Formel

15



20

steht,

worin R^{4'} Wasserstoff oder Alkyl bedeutet,

25 m - für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl stehen, wobei die Arylreste durch Halogen, Cyano, Alkyl, Alkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können, oder

- für eine Gruppe der Formel

30 -COR⁷ oder -SO₂R⁸ stehen,

worin

R⁷ - Wasserstoff oder

- eine Gruppe NHR⁹ oder

- Alkyl, Cycloalkyl oder Alkoxy, oder

35 - Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkoxy oder Heteroaryl bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,

R⁸ - Cycloalkyl, oder

- Alkyl, das durch Cyano, Halogen, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann, oder

40 - Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können, oder

- eine Gruppe NR²R³ bedeutet, wobei

R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben

45 und

R⁹ - Wasserstoff, oder

- Cycloalkyl, oder

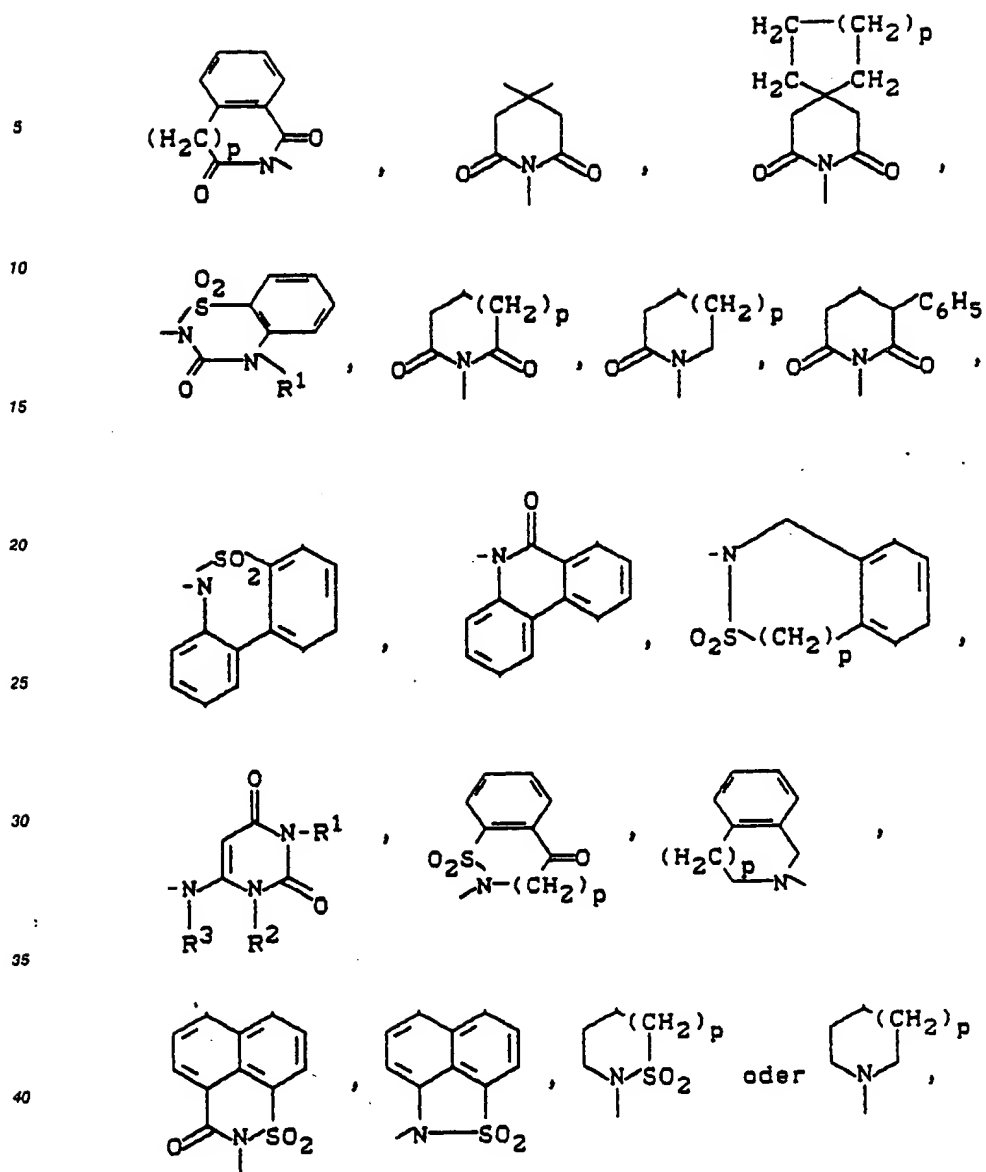
- gegebenenfalls substituiertes Alkyl, oder

- Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl bedeutet, wobei die Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch

50 Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können, oder wobei

R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe

55



45 bilden, worin
 p - eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
 R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,
 n - eine Zahl von 1 bis 10 bedeutet
 50 und deren Salze,
 dadurch gekennzeichnet, daß man
 3-substituierte Pyrrolidine der allgemeinen Formel (II)



in welcher A und X die oben angegebene Bedeutung besitzen,
 oder ihre Salze
 in einer ersten Stufe mit Alkylderivaten der allgemeinen Formel (III)
 $R-(CH_2)_n-B'$ (III)

5 worin

n - die oben angegebene Bedeutung hat,

B' dem Bedeutungsumfang von B entspricht, wobei jedoch R⁵ und R⁶ nicht gleichzeitig für Wasserstoff
 oder gleichzeitig für Wasserstoff und Alkyl oder Aryl stehen,

R - für Chlor, Brom, Jod, Methylsulfonyloxy, Phenylsulfonyloxy, Tolylsulfonyloxy, Trifluoracetoxy oder
 10 Trifluormethylsulfonyloxy steht,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen, umgesetzt,

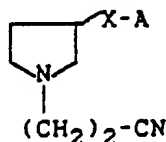
darin gegebenenfalls funktionelle Gruppen durch Reduktion, Oxidation, Hydrolyse oder Umsetzung mit
 nucleophilen oder elektrophilen Reagentien in andere funktionelle Gruppen überführt

und dann, im Fall der Herstellung der Salze, gegebenenfalls mit der entsprechenden Säure umgesetzt.

15 6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung im Temperaturbereich
 von -20 °C bis +150 °C durchführt.

7. Verfahren zur Herstellung von 1,3-disubstituierten Pyrrolidinen der allgemeinen Formel

20



(I),

25

worin

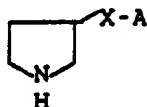
A - Phenyl oder Hetaryl, das gegebenenfalls mit aromatischen, gesättigten oder ungesättigten cyclischen
 oder heterocyclischen Kohlenwasserstoffen kondensiert ist, bedeutet, wobei dieser Rest gegebenenfalls
 substituiert sein kann,

30

X - -O-CH₂-, -CH₂-O- oder -O- bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, daß man 3-substituierte Pyrrolidine der allgemeinen Formel (II)

35



(II),

worin

40

A und X die obengenannte Bedeutung haben und B für Cyano oder für eine Gruppe der Formel
 $-SO_2NR_2R_3$ oder SO_mR_4 steht, worin R², R³, R⁴ und m die oben angegebene Bedeutung haben,
 oder deren Salze,

mit Acrylnitril oder einer Gruppe der Formel $CH_2=CH-SO_2NR_2R_3$ oder $CH_2=CH_2-SO_mR_4$, worin R², R³, R⁴
 und m die oben angegebene Bedeutung haben in Gegenwart von Katalysatoren umgesetzt.

45

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung im Temperaturbereich
 von +50 °C bis +150 °C durchführt.

9. Arzneimittel, enthaltend 1,3-disubstituierte Pyrrolidine nach den Ansprüchen 1 - 3.

10. Arzneimittel nach Anspruch 9, enthaltend 0,5 bis 90 Gew.-% an 1,3-disubstituierten Pyrrolidinen,
 bezogen auf die Gesamtmischung.

50

11. Verwendung von 1,3-disubstituierten Pyrrolidinen nach den Ansprüchen 1 - 3 zur Behandlung von
 Krankheiten.

12. Verwendung von 1,3-disubstituierten Pyrrolidinen nach den Ansprüchen 1 - 3 zur Herstellung von
 Arzneimitteln.

13. Verwendung nach Anspruch 12, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankun-
 55 gen des zentralen Nervensystems.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
Übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 89106023.8
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 71, Nr. 3, 21. Juli 1969, Columbus, Ohio, USA DUNCAN, R.L. et al. "Synthesis and biological properties of some 1-substituted 3-(o-methoxyphenoxy)-pyrrolidines." Seite 311, Spalte 1, Zusammenfassung Nr. 12 930g & J.Med.Chem. 1969, 12(3), 442-4 --	1,9	C 07 D 417/06 C 07 D 401/06 C 07 D 207/12 C 07 D 207/08 C 07 D 207/09 C 07 D 405/06 C 07 D 403/12 A 61 K 31/40 A 61 K 31/41 A 61 K 31/44
D,A	DE - A1 - 2 315 092 (WANDOS) * Ansprüche 1,3 * --	1,9	
D,X	DE - A1 - 1 964 510 (ROBINS) * Anspruch 1; Seite 3, Zeilen 1-25 * --	1,9	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4)
			C 07 D 417/00 C 07 D 401/00 C 07 D 207/00 C 07 D 405/00 C 07 D 403/00
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen. Vollständig recherchierte Patentansprüche: 1-10,12,13 Unvollständig recherchierte Patentansprüche: 11 Nicht recherchierte Patentansprüche: 11 Grund für die Beschränkung der Recherche: Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers Artikel 52(4), EPÜ			
Recherchenort WIEN		Abschlußdatum der Recherche 14-06-1989	Prüfer HAMMER
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
D,X	DE - A1 - 1 964 511 (ROBINS) * Anspruch 1; Seite 2, Zeile 16 - Seite 3, Zeile 27 * --	1,9	
D,A	US - A - 3 642 803 (WELSTEAD) * Formel I * --	1	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 102, Nr. 16, 22. April 1985, Columbus, Ohio, USA M.PERSHOTTAM PRASAD et al. "Aryloxy-N-(aminoalkyl)-1-pyrrolidine and piperidine carboxamides and carbothioamides having antiarrhythmic activity." Seite 376, Spalte 2, Zusammenfassung Nr. 137 816 q & S.lAfrican ZA 84 00,697 --	1,9	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 82, Nr. 21, 26. Mai 1975, Columbus, Ohio, USA YAMAMOTO, H. et al. "Pyrrolidinobutyrophenone derivative." Seite 611, Spalte 1, Zusammenfassung Nr. 139 951x & Japan. 74 16,865 --	1	



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 81, Nr. 25, 23. Dezember 1974, Columbus, Ohio, USA BOSWELL; R.F. et al. "Synthesis of some N-carboxylic acid derivatives of 3-phenoxy-pyrrolidines, 4-phenoxy-piperidines, and 3-phenoxy-nortropans with muscle relaxant and anticonvulsant activities." Seite 36, Spalte 2, Zusammenfassung Nr. 163 495b & J.Med.Chem. 1974, 17(9), 1000-8 --	1,9	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 77, Nr. 25, 18. Dezember 1972, Columbus, Ohio, USA NAKAO, MASARU et al. "Derivatives of 1-(benzoylalkyl)pyrrolidine." Seite 400, Spalte 2, Zusammenfassung Nr. 164 517q & Japan. Kokai 72 20,157 --	1,9	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 70, Nr. 15, 14. April 1969, Columbus, Ohio, USA LUNSFORD, C.D. et al. "Tranquilizing and analgesic 1,3-disubstituted-pyrrolidines." Seite 356, Spalte 1, Zusammenfassung Nr. 68 126w & S.African 67 05,136 --	1,9	



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

-3-

EP 89106023.8

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, Band 67, Nr. 25, 18. Dezember 1967, Columbus, Ohio, USA</p> <p>WILLIAM J. WELSTEAD et al. "Amino-alkyl indoles with central nervous system activity." Seite 10884, Spalte 2, Zusammenfassung Nr. 115 635m & J.Med.Chem. 10(6), 1015-21 (1967)</p> <p>----</p>	1,9	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)



(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag der Patentschrift :
21.10.92 Patentblatt 92/43

(21) Anmeldenummer : **89106023.8**

(22) Anmeldetag : **06.04.89**

(51) Int. Cl.⁵ : **C07D 417/06, C07D 401/06,**
C07D 207/12, C07D 207/08,
C07D 207/09, C07D 405/06,
C07D 403/12, A61K 31/40,
A61K 31/41, A61K 31/44

(54) **1,3-Disubstituierte Pyrrolidine.**

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

(30) Priorität : **19.04.88 DE 3812989**
15.10.88 DE 3835291

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung :
25.10.89 Patentblatt 89/43

(46) Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung :
21.10.92 Patentblatt 92/43

(84) Benannte Vertragsstaaten :
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI NL SE

(56) Entgegenhaltungen :
DE-A- 1 964 510
DE-A- 1 964 511
DE-A- 2 315 092
US-A- 3 642 803
CHEMICAL ABSTRACTS, Band 71, Nr. 3, 21.
Juli 1969, Columbus, Ohio, US; R.L. DUNCAN
et al.: "Synthesis and biological properties of
some 1-substituted 3-(o-methoxyphenoxy)-
pyrrolidines", Seite 311, Spalte 1, Zusammen-
fassung Nr. 12 930g
CHEMICAL ABSTRACTS, Band 102, Nr. 16, 22.
April 1985, Columbus, Ohio, US; M. PERSHOT-
TAM PRASAD et
al.: "Aryloxy-N-(aminoalkyl)-1-pyrrolidine and
piperidine carboxamides and carbothioami-
des having antiarrhythmic activity", Seite
376, Spalte 2, Zusammenfassung Nr. 137 816q
CHEMICAL ABSTRACTS, Band 82, Nr. 21, 26.
Mai 1975, Columbus, Ohio, US; H. YAMAMOTO
et al.: "Pyrrolidinobutyrophenonederivative",
Seite 611, Spalte 1, Zusammenfassung Nr. 139
951x

(56) Entgegenhaltungen :
CHEMICAL ABSTRACTS, Band 81, Nr. 25, 23.
Dezember 1974, Columbus, Ohio, US; R.F.
BOSWELL et al.: "Synthesis of some N-car-
boxylic acid derivatives of 3-phenoxy-pyrrolidi-
nes, 4-phenoxy-piperidines, and
3-phenoxy-nortropans with muscle relaxant
and anticonvulsant activities", Seite 36, Spalte
2, Zusammenfassung Nr. 163 495b
CHEMICAL ABSTRACTS, Band 77, Nr. 25, 18.
Dezember 1972, Columbus, Ohio, US; M. NA-
KAO et al.: "Derivatives of 1-(benzoylalkyl)pyr-
rolidine", Seite 400, Spalte 2,
Zusammenfassung Nr. 164 517q
CHEMICAL ABSTRACTS, Band 70, Nr. 15, 14.
April 1969, Columbus, Ohio, US; C.D. LUNS-
FORD et al.: "Tranquilizing and analge-
sic 1,3-disubstituted-pyrrolidines", Seite 356,
Spalte 1, Zusammenfassung Nr. 68 126w
CHEMICAL ABSTRACTS, Band 67, Nr. 25, 18.
Dezember 1967, Columbus, Ohio, US; W.J.
WELSTEAD et al.: "Aminoalkyl indoles with
central nervous system activity", Seite 10884,
Spalte 2, Zusammenfassung Nr. 115 635m

(73) Patentinhaber : **BAYER AG**
W-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk (DE)

(72) Erfinder : **Schohe, Rudolf, Dr.**
Pahlkestrasse 5
W-5600 Wuppertal 1 (DE)
 Erfinder : **Seldel, Peter-Rudolf, Dr.**
Alte Heide 5D
W-5000 Köln 90 (DE)
 Erfinder : **Traber, Jörg, Dr.**
Löwenburgstrasse 12
W-5204 Lohmar 21 (DE)
 Erfinder : **Glaser, Thomas, Dr.**
Köslinerstrasse 21a
W-5064 Rösrath (DE)

Anmerkung : Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

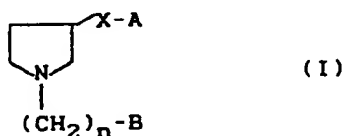
Die Erfindung betrifft 1,3-disubstituierte Pyrrolidine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

Spezielle Pyrrolidine mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem sind aus der DE-A 1 964 510 bekannt. Insbesondere werden in der DE-A 1 964 511 1-substituierte 3-Phenoxypyrrolidine, die eine pharmakologische Wirkung auf das zentrale Nervensystem haben, beschrieben. Die Verbindungen haben muskelerschlaffende Eigenschaften (Seite 3, 1. Absatz).

Aus der US 36 42 803 ist 1-[2-(Indol-3-yl)-ethyl]-3-(2-methoxy-phenoxy)pyrrolidin bekannt, das ebenfalls eine Wirkung auf das zentrale Nervensystem hat.

In der DE-A 2 315 092 werden ebenfalls Pyrrolidine mit antipsychotischer und muskelrelaxierender Wirkung beschrieben.

Es wurden neue 1,3-disubstituierte Pyrrolidine der allgemeinen Formel (I)



worin

A für Phenyl oder einen monocyclischen fünf- oder sechsgliedriger Hetarylrest, der ein oder zwei Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatome enthält, steht, an die gegebenenfalls ein bis drei aromatische gesättigte oder ungesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen oder fünf- oder sechsgliedrige Heterocyden mit einem oder zwei Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen kondensiert sind, wobei dieser Rest gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl, C_1-C_6 -Alkenyloxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Cyano, Phenyl, Benzyl, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluor-methoxy oder einen Rest der Formel $-CO-NYZ$, $-NH-SO_2-Y'$, $-SO_2-NYZ$ oder $-NH-CO-Y$ substituiert ist, wobei

Y,Z gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl stehen, und

Y' für C_1-C_6 -Alkyl oder Aryl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen steht,

und im Fall von Stickstoffheterocyden gegebenenfalls als N-Oxid vorliegt,

X - für $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$ oder $-O-$ steht,

B - für Cyano oder eine Gruppe der Formel $-COOR^1$, $CONR^2R^3$, $-SO_2NR^2R^3$, $-SO_mR^4$, NR^5R^6 oder $-C\equiv C-CH_2-NR^5R^6$ steht, wobei

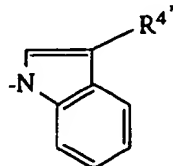
R^1 - für Wasserstoff, C_1-C_{11} -Alkyl, C_6-C_8 -Cycloalkyl, C_2-C_{12} -Alkenyl, C_6-C_{12} -Aryl oder C_7-C_{14} -Aralkyl steht,

R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, C_1-C_{12} -Alkyl, C_6-C_8 -Cycloalkyl, C_6-C_{12} -Aryl oder C_7-C_{14} -Aralkyl stehen, wobei die Arylreste durch Halogen, C_1-C_6 -Alkoxy oder C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl substituiert sein können,

R^4 - für C_1-C_{12} -Alkyl, C_6-C_8 -Cycloalkyl, C_6-C_{12} -Aryl oder C_7-C_{14} -Aralkyl steht, wobei die Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können, oder

- für eine Gruppe der Formel



steht,

worin $R^{4'}$ Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl bedeutet

m - für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und
 - für Wasserstoff, C_1-C_{12} -Alkyl, C_6-C_8 Cycloalkyl, C_6-C_{12} -Aryl oder C_7-C_{14} -Aralkyl stehen, wobei die Arylreste durch Halogen, Cyano, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können, oder

5 - für eine Gruppe der Formel $-COR^7$ oder $-SO_2R^8$ stehen, worin

R^7 - Wasserstoff oder

- eine Gruppe NHR^9 oder
 - C_1-C_{11} -Alkyl, C_6-C_8 -Cycloalkyl oder C_1-C_{12} -Alkoxy, oder
 10 - C_6-C_{12} -Aryl, C_6-C_{12} -Aryloxy, C_7-C_{14} -Aralkyl, C_6-C_{12} -Aralkoxy oder einen fünf- oder sechsgliedrigen Heteroaryl-Ring mit ein oder zwei Sauerstoff- und/oder Stickstoff- und/oder Schwefelatomen bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, C_1-C_6 -Alkyl-amino oder C_1-C_6 -Dialkyl-amino substituiert sein können,

15 R^8 - C_6-C_8 -Cycloalkyl, oder

- C_1-C_{12} -Alkyl, das durch Cyano, Halogen, C_1-C_{12} -Alkoxy oder C_1-C_{12} -Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann, oder

- C_6-C_{12} -Aryl, C_7-C_{14} -Aralkyl oder einen fünf- oder sechsgliedrigen Heteroaryl-Ring mit ein oder zwei Sauerstoff- und/oder Stickstoff- und/oder Schwefelatomen bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Amino, C_1-C_6 -Alkyl-amino oder C_1-C_6 -Dialkyl-amino substituiert sein können, oder

- eine Gruppe NR^2R^3 bedeutet, wobei

R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben und

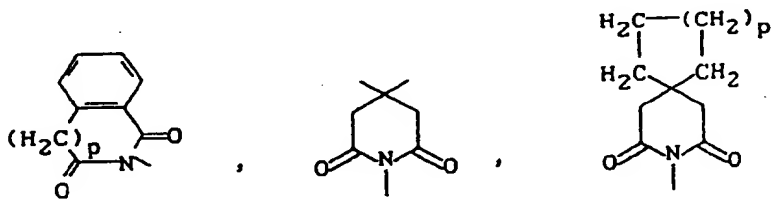
25 R^9 - Wasserstoff, oder

- C_6-C_8 -Cycloalkyl, oder
 - gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor oder Brom substituiertes C_1-C_{12} -Alkyl, oder
 - C_6-C_{12} -Aryl, C_7-C_{14} -Aralkyl, einen fünf- oder sechsgliedrigen Heteroaryl-Ring mit ein oder zwei Sauerstoff- und/oder Stickstoff- und/oder Schwefelatomen bedeutet, wobei die Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Amino, C_1-C_6 -Alkyl-amino oder C_1-C_6 -Dialkyl-amino substituiert sein können,

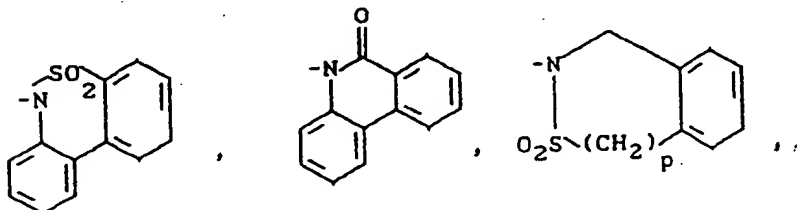
oder wobei

R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe

35

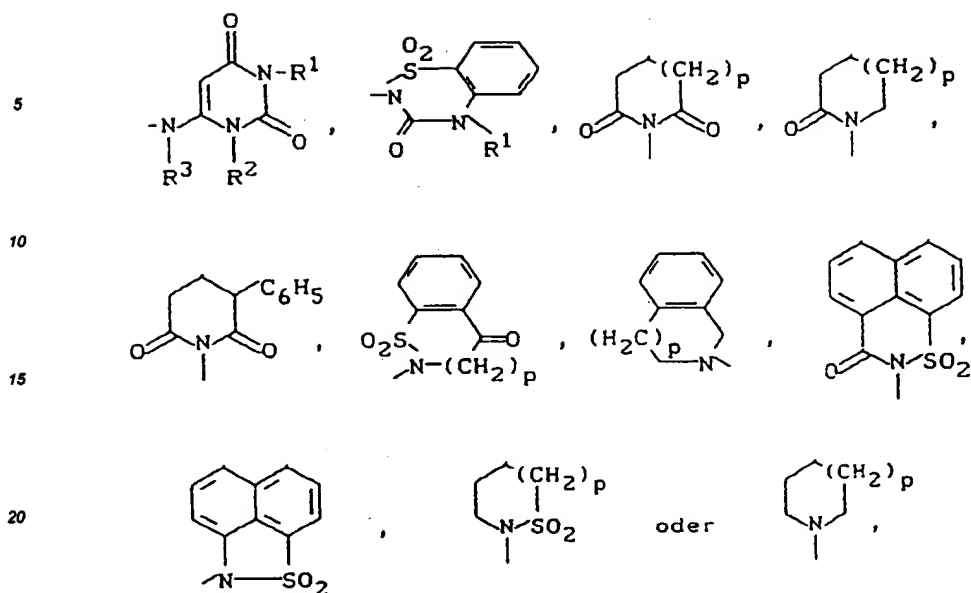


45



50

55



25 bilden, worin

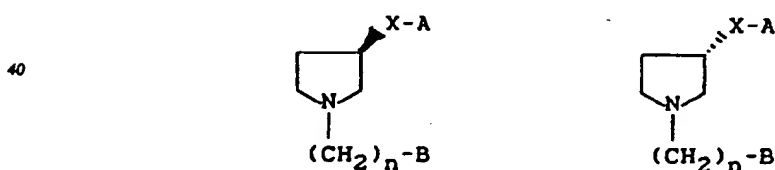
p - eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben, und

n - eine Zahl von 1 bis 10 bedeutet und deren Salze gefunden.

30 Die erfindungsgemäßen Stoffe zeigen überraschenderweise eine überlegene Wirkung auf das Zentralnervensystem und können zur therapeutischen Behandlung bei Menschen und Tieren verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Stoffe haben mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome und können daher in verschiedenen stereochemischen Formen vorliegen. Darüberhinaus können Verbindungen mit einer Sulfoxidgruppe ebenfalls in unterschiedlichen stereochemischen Formen vorliegen, Sowohl die einzelnen Isomeren, als auch deren Mischungen sind Gegenstand der Erfindung. Beispielsweise seien folgende isomeren Formen der 1,3-disubstituierten Pyrrolidine genannt:



Die erfindungsgemäßen 1,3-disubstituierten Pyrrolidine können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit anorganischen oder organischen Säuren genannt.

50 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der 1,3-disubstituierten Pyrrolidine können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Bevorzugt sind beispielsweise Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure oder Benzoesäure.

55 Der Rest A kann ein Phenyl- oder Hetarylrest sein, der gegebenenfalls mit aromatischen, gesättigten, ungesättigten oder cyclischen Kohlenwasserstoffen oder Heterocyclen kondensiert ist. Ein Hetarylrest im Rahmen der Erfindung ist im allgemeinen ein monocyclischer fünf- oder sechsgliedriger Ring mit einem oder zwei, bevorzugt einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom als Heteroatom. Beispielsweise seien Pyrrolyl,

Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyranyl, Thiopyranyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl genannt.

An die Phenyl- und Hetarylreste können weitere Ringe kondensiert sein.

Als aromatische Ringe seien Aryl (C_6 bis C_{12}), bevorzugt Phenyl genannt.

5 Als ungesättigte Ringe seien fünf bis acht, bevorzugt fünf- oder sechsgliedrige, Kohlenwasserstoffe mit einer oder zwei, bevorzugt einer, Doppelbindung genannt. Beispielsweise sei Cyclopenten genannt.

Als gesättigte Ringe seien 4- bis 8-gliedrige, cyclische Kohlenwasserstoffe, bevorzugt Cyclopentyl und Cyclohexyl, genannt.

Als Reste A seien beispielsweise genannt:

10 Phenyl, 2-Fluorphenyl, 2-Methylphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 2-Cyano-6-methoxyphenyl, Alkenyloxyphenyl, 2-Aminocarbonylphenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 1-Tetralyl, 4-Indolyl, 1-Isochinolyl, 2-Chinolyl und 8-Chinolyl.

Bevorzugt werden 1,3-disubstituierte Pyrrolidine der allgemeinen Formel (I),

worin

15 A - für Phenyl oder einen monocyclischen fünf- oder sechsgliedrigen Hetarylrest, der ein oder zwei Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatome enthält, steht, an die gegebenenfalls ein bis drei aromatische, gesättigte oder ungesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen oder fünf- oder sechsgliedrige Heterocyden mit einem oder zwei Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelstomen kondensiert sind, wobei dieser Rest gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, C_1 - C_6 -Alkenyloxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Cyano, Phenyl, Benzyl, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy oder einen Rest der Formel $-CO-NYZ$, $-NH-OS_2-Y'$, $-SO_2-NYZ$ oder $-NH-CO-Y$ substituiert ist,

wobei

Y,Z gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, oder C_1 - C_6 -Alkyl stehen und

25 Y' für C_1 - C_6 -Alkyl oder Aryl mit 6 bis 12 und im Fall von Stickstoffheterocyclen gegebenenfalls als N-Oxid vorliegt,

X - für $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$ oder $-O-$ steht,

B - für Cyano oder eine Gruppe der Formel $-COOR^1$, $CONR^2R^3$, $-SO_2NR^2R^3$, $-SO_mR^4$, NR^5R^6 oder $-C\equiv C-CH_2-NR^5R^6$ steht, wobei

30 R^1 - für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder Phenyl steht,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und

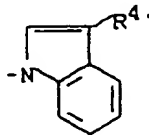
- für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder Phenyl stehen, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, C_1 - C_6 -Alkoxy oder C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

R^4 - für C_1 - C_6 -Alkyl, oder

35 - für Phenyl steht, das bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkoxy substituiert sein kann, oder

- für eine Gruppe der Formel

40



45

steht,

worin R^4 Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl bedeutet,

m - für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und

50 - für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl stehen, wobei die Phenylreste durch Fluor, Chlor, Brom, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können, oder

- für eine Gruppe der Formel $-COR^7$ oder $-SO_2R^8$ stehen,

worin

R^7 - Wasserstoff bedeutet, oder

55

- eine Gruppe NHR^9 bedeutet, oder

- C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkoxy bedeutet, oder

- gegebenenfalls durch C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Benzyloxy, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl,

Chinoly, Isochinoly, Benzothiazoly, Benzoxazoly, Thiazoly, Oxazoly, Isoxazoly oder Isothiazoly bedeutet,
 R^8 - Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, oder

- gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder C_1 - C_6 -Alkoxy-carbonyl
 substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl bedeutet, oder

5 - gegebenenfalls durch C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Trifluormethyl,
 Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Naphthyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyrimidyl, Pyridyl,
 Chinoly, Isochinoly, Benzothiazoly, Benzoxazoly, Thiazoly, Oxazoly, Isoxazoly oder Isothiazoly bedeutet,
 oder

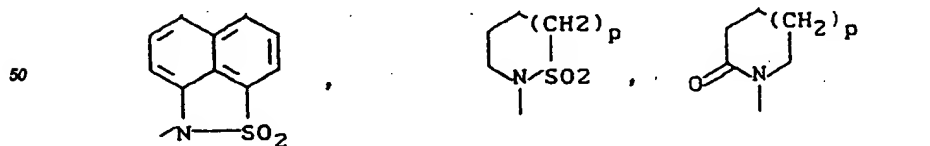
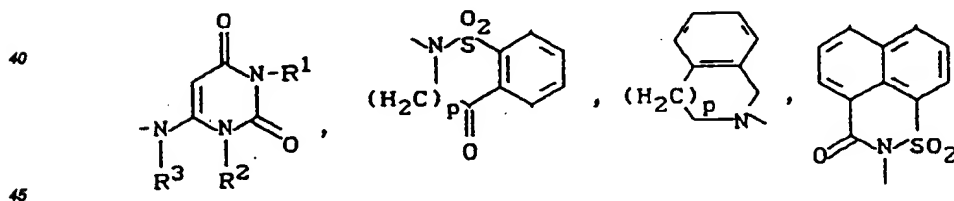
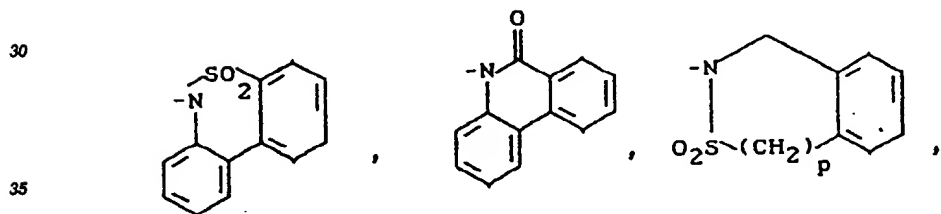
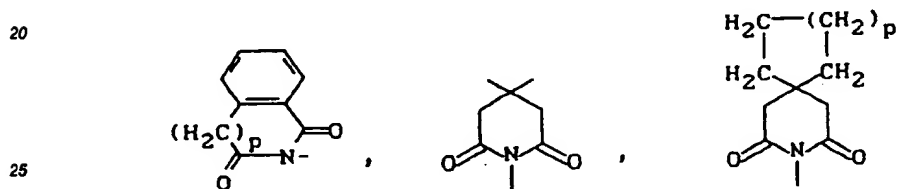
- eine Gruppe NR^2R^3 bedeutet,
 wobei

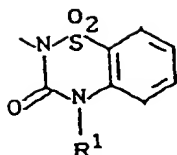
10 R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben, und

R^9 - gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor oder Brom substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl bedeutet, oder

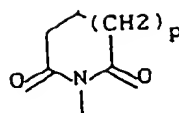
- gegebenenfalls durch C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl,
 Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinoly,
 Isochinoly, Benzothiazoly, Benzoxazoly, Thiazoly, Oxazoly, Isoxazoly oder Isothiazoly bedeutet,

15 oder
 R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe





oder



bilden,

worin

P - eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R¹, R² und R³ die angegebene Bedeutung haben und

n - eine Zahl 1 bis 8 bedeutet, und deren Salze.

Im besonderen bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

bei denen

A - für gegebenenfalls gleich oder verschieden durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, C₁-C₆-Alkenyloxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Cyano, Phenyl, Benzyl, Sulfonylamino, Sulfamoyl (C₁ bis C₆), Carbamoyl, Carbonylamino, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, substituiertes Phenyl oder Naphthyl, Furan, Thiophen, Isoxazol, Pyridin, Pyrimidin, Indol, Indazol, Benzofuran, Benzisoxazol, Chinolin, Isochinolin, Tetralin, Inden, Chroman, Dihydrobenzodioxin, Dihydroindol, Tetrahydrochinolin oder Dihydrobenzofuran steht,

X - für -O-CH₂-, -CH₂-O- oder -O- steht,

B - für Cyano, oder

- eine Gruppe der Formel -CONR²R³, -NR⁵R⁶, -SO_mR⁴, -C≡C-CH₂-NR⁵R⁶, -SO₂NR²R³, COOR¹

steht, wobei

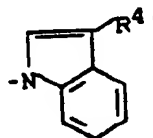
R¹ - Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Phenyl bedeutet,R² und R³ gleich oder verschieden sind und

- Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl bedeuten oder Phenyl bedeuten,

das durch Methoxycarbonyl substituiert sein kann

R⁴ - für Methyl oder Ethyl steht oder

- für eine Gruppe der Formel



steht,

worin R⁴ Wasserstoff oder Methyl bedeutet,R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind, und

- Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, oder

- gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, oder

- eine Gruppe -COR⁷ oder -SO₂R⁸ bedeuten,

worin

R⁷ - für eine Gruppe NHR⁹ steht, oder

- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, tert-Butoxy oder

- für gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor substituiertes Phenyl, Benzyl,

Benzoyloxy, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl steht,

R⁸ - für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl oder tert-Butoxycarbonyl, substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder Isobutyl steht, oder

- für gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Nitro substituiertes Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl steht, oder

- für eine Gruppe NR²R³ steht, wobeiR² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,R⁹ - gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl bedeutet, oder

- Phenyl bedeutet, das durch Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy substituiert sein kann, oder
R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe

5

10

15

20

25

30

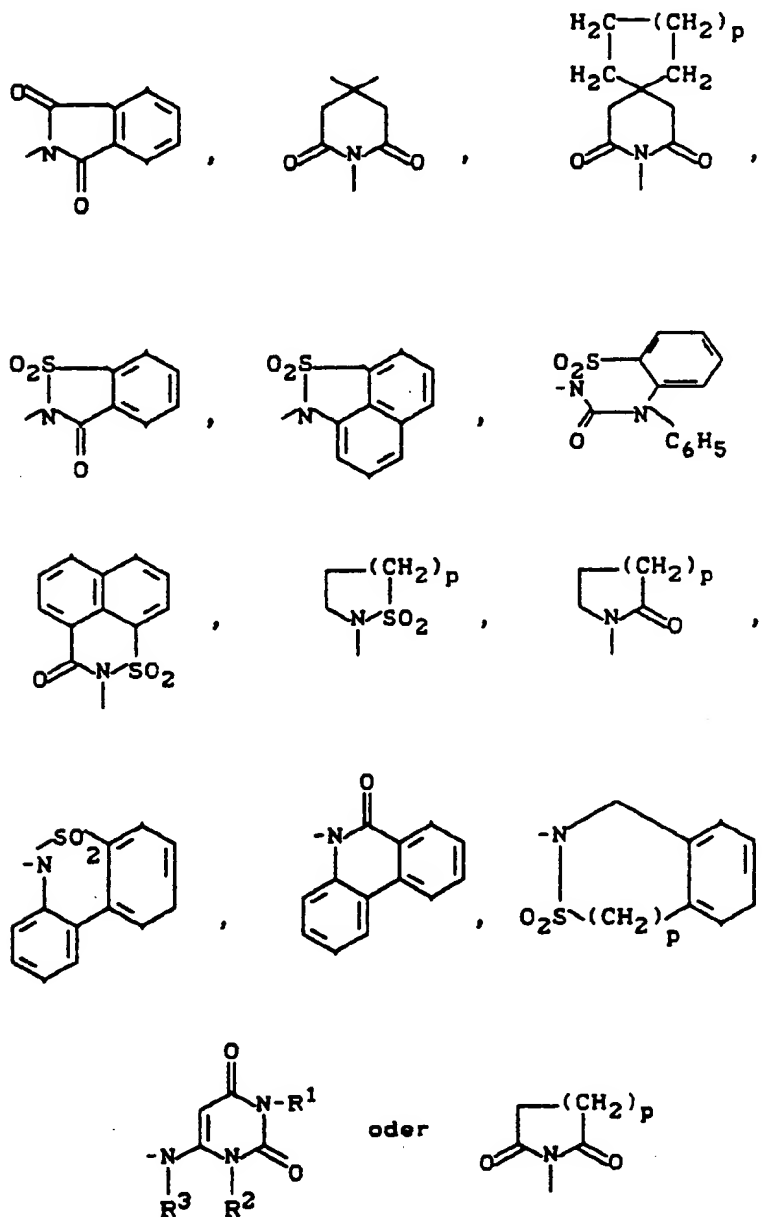
35

40

45

50

55



bilden, worin

p - eine Zahl 1 oder 2 bedeutet

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben und

n - eine Zahl 1 bis 6 bedeutet und deren Salze.

Beispielsweise seien die folgenden 1,3-disubstituierten Pyrrolidin genannt:

3-(2-Methoxyphenoxy)-1-[5-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)pentyl]-pyrrolidin
3-(2-Methoxyphenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
3-(2-Methoxyphenoxy)-1-[3-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)propyl]-pyrrolidin

- 3-(2-Methoxyphenoxy)-1-[2-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)ethyl]-pyrrolidin
 3-(3-Methoxyphenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(3-Methoxyphenoxy)-1-[5-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)pentyl]-pyrrolidin
 3-(3-Methoxyphenoxy)-1-[3-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)propyl]-pyrrolidin
 5 3-(3-Methoxyphenoxy)-1-[2-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)ethyl]-pyrrolidin
 3-(4-Methoxyphenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(4-Methoxyphenoxy)-1-[5-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)pentyl]-pyrrolidin
 3-(4-Methoxyphenoxy)-1-[3-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)propyl]-pyrrolidin
 3-(4-Methoxyphenoxy)-1-[2-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)ethyl]-pyrrolidin
 10 3-(1-Naphthylloxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(1-Naphthylloxy)-1-[5-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)pentyl]-pyrrolidin
 3-(1-Naphthylloxy)-1-[3-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)propyl]-pyrrolidin
 3-(1-Naphthylloxy)-1-[2-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)ethyl]-pyrrolidin
 3-(2-Naphthylloxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 15 3-(2-Naphthylloxy)-1-[5-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)pentyl]-pyrrolidin
 3-(2-Naphthylloxy)-1-[3-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)propyl]-pyrrolidin
 3-(2-Naphthylloxy)-1-[2-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)ethyl]-pyrrolidin
 3-(2-Cyanophenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(2-Carbamoylphenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 20 3-(2-Cyano-6-methoxy-phenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-[(2-Fluorophenyl)-methoxy]-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(2-Methoxy-phenoxy-methyl)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(1-Naphthylmethoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(2-Naphthylmethoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 25 3-(1-Carbamoyl-2-naphthylloxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(2-Carbamoyl-1-naphthylloxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-[4-(1-Methyl)indolyl-oxy]-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(2-Chinolinyloxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(1-Isochinolinyloxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 30 3-(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthylloxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 1-[3-(4-Fluorophenyl)sulfonamido-propyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[2-(4-Fluorophenyl)sulfonamido-ethyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[4-(4-Fluorophenyl)sulfonamido-butyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[3-N-Phenyl-(methyl)sulfonamido-propyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 35 1-[3-N-Methyl-(4-fluorophenyl)sulfonamido-propyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[4-N-Methyl-(4-fluorophenyl)sulfonamido-butyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[3-(4-Fluorophenyl)sulfonamido-propyl]-3-(1-naphthylloxy)-pyrrolidin
 1-[2-(4-Fluorophenyl)sulfonamido-ethyl]-3-(1-naphthylloxy)-pyrrolidin
 1-[4-(4-Fluorophenyl)sulfonamido-butyl]-3-(1-naphthylloxy)-pyrrolidin
 40 1-[3-N-methyl-(4-fluorophenyl)sulfonamido-propyl]-3-(1-naphthylloxy)-pyrrolidin
 1-[2-N-Methyl-(4-fluorophenyl)sulfonamido-ethyl]-3-(1-naphthylloxy)-pyrrolidin
 1-[4-N-Methyl-(4-fluorophenyl)sulfonamido-butyl]-3-(1-naphthylloxy)-pyrrolidin
 1-[3-(1,1-Dioxido-2H-naphth[1,8-cd]isothiazol-2-yl)propyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[2-(1,1-Dioxido-2H-naphth[1,8-cd]isothiazol-2-yl)ethyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 45 1-[4-(1,1-Dioxido-2H-naphth[1,8-cd]isothiazol-2-yl)butyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-(3-Aminopropyl)-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-(2-Aminoethyl)-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[3-(1,1-Dioxido-2H-naphth[1,8-cd]isothiazol-2-yl)propyl]-3-(1-naphthylloxy)-pyrrolidin
 1-[2-(1,1-Dioxido-2H-naphth[1,8-cd]isothiazol-2-yl)ethyl]-3-(1-naphthylloxy)-pyrrolidin
 50 1-[4-(1,1-Dioxido-2H-naphth[1,8-cd]isothiazol-2-yl)butyl]-3-(2-naphthylloxy)-pyrrolidin
 1-[3-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxo-piperidin-1-yl)propyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[2-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxo-piperidin-1-yl)ethyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[4-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxo-piperidin-1-yl)butyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[3-(1,1-Dioxido-3,4-dihydro-4-phenyl-2H-1,2,4-benzothiadiazin-3-on-2-yl)propyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 55 1-[2-(1,1-Dioxido-3,4-dihydro-4-phenyl-2H-1,2,4-benzothiadiazin-3-on-2-yl)ethyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[4-(1,1-Dioxido-3,4-dihydro-4-phenyl-2H-1,2,4-benzothiadiazin-3-on-2-yl)butyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin

lidin

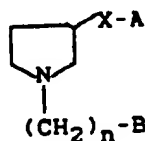
- 1-(2-Cyanoethyl)-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-Cyanomethyl-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 3-(1-Naphthyl)-1-[4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)but-2-in-1-yl]-pyrrolidin
 5 1-[2-(N,N-Dimethylsulfamoyl)ethyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[2-(N,N-Diethylsulfamoyl)ethyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[2-(N-(2-methoxycarbonyl)phenylsulfamoyl)ethyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 R(-)-3-(2-Methoxyphenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 S(+)-3-(2-Methoxyphenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydrobenzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 10 3-(2-Methoxyphenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-2,3-dihydrobenzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(2-Methoxyphenoxy)-1-[2-(3-methylindol-1-yl)-sulfonyl]ethyl]-pyrrolidin
 3-(2-Methoxyphenoxy)-1-[4-(6(5H)-phenanthridinon-5-yl)butyl]-pyrrolidin
 1-[4-(5,5-Dioxido-6H-dibenzo[c,e][1,2]thiazin-6-yl)butyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[3-(1,3-Dimethyl-uracil-6-yl)aminopropyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 15 1-[2-(Prop-2-enyloxy)phenoxy]-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydrobenzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin-

Besonders bevorzugt werden:

- 3-(2-Methoxyphenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(3-Methoxyphenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 3-(1-Naphthyl)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 20 3-(2-Cyano-6-methoxy-phenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin
 1-[2-(4-Fluorphenyl)sulfonamido-ethyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[3-(4-Fluorphenyl)sulfonamido-propyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[4-(1,1-Dioxido-2H-naphth[1,8-cd]isothiazol-2-yl)butyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin
 1-[4-(1,1-Dioxido-2H-naphth[1,8-cd]isothiazol-2-yl)butyl]-3-(1-naphthyl)-pyrrolidin
 25 R(-)-3-(2-Methoxyphenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydrobenzisothiazol-2-yl)butyl]pyrrolidin
 3-(2-Methoxyphenoxy)-1-[4-(2,3-dihydro-benzisothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin

Weiterhin wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen 1,3-disubstituierten Pyrrolidine der allgemeinen Formel (I)

30



(I) ,

35

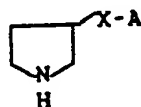
worin

A, B, X und n die oben genannte Bedeutung haben,
 gefunden

40

das dadurch gekennzeichnet ist, daß man
 3-substituierte Pyrrolidine der allgemeinen Formel (II)

45



(II)

50

in welcher A und X die oben angegebene Bedeutung besitzen,
 oder ihre Salze
 in einer ersten Stufe mit Alkylderivaten der allgemeinen Formel (III)



55

worin

n - die oben angegebene Bedeutung hat,
 B' dem Bedeutungsumfang von B entspricht, wobei jedes R⁵ und R⁶ nicht gleichzeitig für Wasserstoff
 oder gleichzeitig für Wasserstoff und Alkyl oder Aryl stehen,

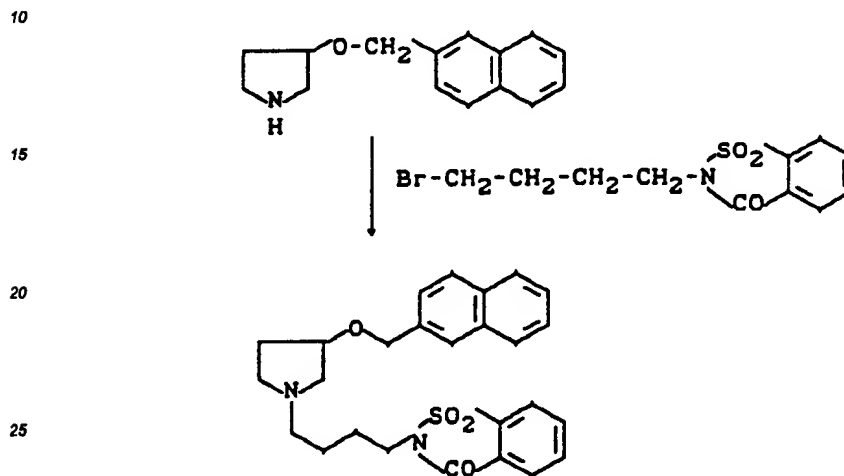
R - für Chlor, Brom, Iod, Methylsulfonyloxy, Phenylsulfonyloxy, Tolylsulfonyloxy, Trifluoracetoxy oder Trifluormethylsulfonyloxy steht,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen, umsetzt,

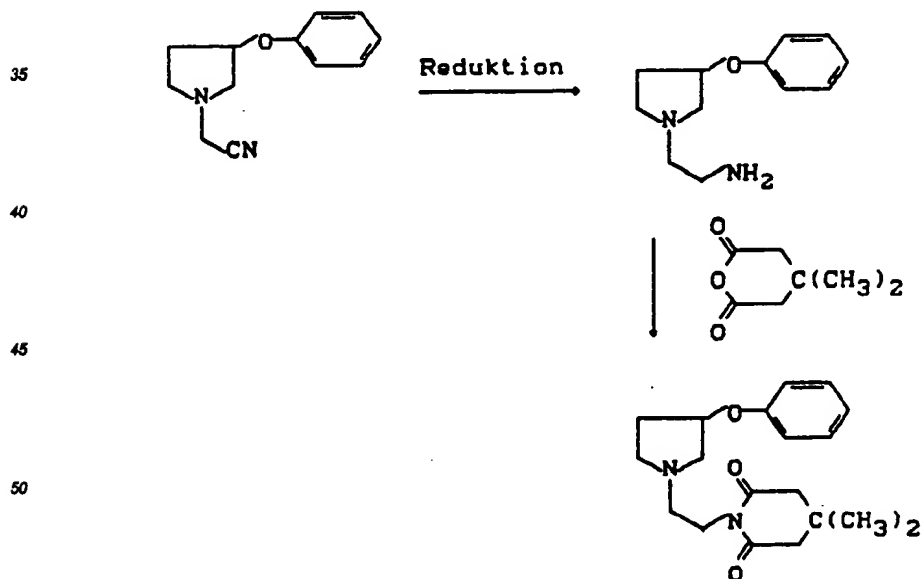
dann gegebenenfalls funktionelle Gruppen durch Reduktion, Oxidation, Hydrolyse oder Umsetzung mit
5 elektrophilen oder nucleophilen Reagentien in andere funktionelle Gruppen überführt

und dann, im Fall der Herstellung der Salze, gegebenenfalls mit der entsprechenden Säure umsetzt.

Die erste Stufe des erfindungsgemäßen Verfahrens (im folgenden Methode M 1 genannt) kann beispielhaft durch das folgende Reaktionsschema beschrieben werden:



Eine gegebenenfalls nachfolgende Umsetzung (im folgenden Methode M 2 genannt) sei durch folgendes
30 Reaktionsschema beispielhaft erläutert, wobei das Nitril nach M 1 hergestellt werden kann:



Die eingesetzten Alkylverbindungen der allgemeinen Formel (III) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (z.B. J. March; "Advanced Organic Chemistry", Second edition, s. 1170, 1189).

Als inerte Lösemittel eignen sich für das Verfahren nach Methode M 1 die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Butylmethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie beispielsweise Methylchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, oder Erdölfraktionen, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Außerdem ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

Die sich bei der Reaktion bildenden Säuren können durch den Einsatz überschüssigen Pyrrolidins (II) oder durch die Verwendung von Basen gebunden werden. Als Basen können Alkali- und Erdalkalicarbonate wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate wie Natriumhydrogencarbonat, Metalloxide wie Silberoxid, oder andere anorganische Verbindungen wie Silbercarbonat dienen. Auch organische Amine können eingesetzt werden. Beispielhaft seien Triethylamin, Diisopropylamin, 1,8-Bis-(dimethylamino)naphthalin genannt. Bevorzugt werden als Basen Triethylamin und Kaliumcarbonat.

Die Reaktion kann in Ab- und in Anwesenheit von Katalysatoren durchgeführt werden. Insbesondere eignen sich hierfür Alkalimetalliodide wie Natriumiodid oder Kaliumiodid, die dem Reaktionsansatz in Mengen zwischen 0,5 und 150 Molprozent, bevorzugt 5 bis 50 Molprozent, zugesetzt werden.

Die Reaktion wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +150°C, bevorzugt von +20°C bis +100°C durchgeführt. Die Umsetzung läßt sich bei normalem, erhöhtem und erniedrigtem Druck durchführen. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Bei der Durchführung der Reaktion werden im allgemeinen die Ausgangsstoffe in einem molaren Verhältnis von Pyrrolidin (II) zu Alkylverbindung (III) von 0,5 : 1 bis 1,1 : 1 eingesetzt. Die zur Aufnahme des Reaktionsproduktes HR zugesetzte Base wird dabei equimolar oder im bis zu 20-fachen Überschuß eingesetzt. Bevorzugt wird mit einem Verhältnis von Pyrrolidin : Alkylverbindung : Base von 1:1:1 bis 1:1:4 gearbeitet. Wird die Reaktion ohne Base durchgeführt, beträgt das molare Verhältnis von Pyrrolidin (II) zu Alkylverbindung (III) 1:1 bis 5:1. Bevorzugt wird mit einem Molverhältnis von 2:1 gearbeitet.

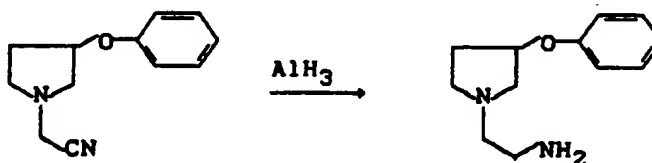
Das Überführen von funktionellen Gruppen nach Methode M 2 in andere funktionelle Gruppen erfolgt je nach Art der funktionellen Gruppen durch Oxidation, Reduktion, Hydrolyse oder durch Umsetzung mit elektrophilen oder nucleophilen Reagenzien und soll im folgenden erläutert werden.

M 2.1.

Die Reduktion der Nitrilgruppe zur Aminogruppe erfolgt im allgemeinen mit Metallhydriden, bevorzugt mit Lithiumaluminiumhydrid, Aluminiumhydrid (hergestellt z.B. durch Umsetzung von Lithiumaluminiumhydrid mit 100%iger Schwefelsäure oder mit Aluminiumchlorid) oder deren Gemischen in inerten Lösemitteln wie Ethern oder Chlorkohlenwasserstoffen, bevorzugt in Ethern wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Diethylether oder Dioxan in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +50°C bei Normaldruck.

Die Reduktion ist außerdem durch Hydrieren der Nitrile in inerten Lösemitteln wie Alkoholen z.B. Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators wie Platin, Palladium, Palladium auf Tierkohle oder Raney-Nickel, in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von Raumtemperatur bis +100°C bei Normaldruck oder bei Überdruck möglich.

Die Reaktion kann durch folgendes Schema verdeutlicht werden:

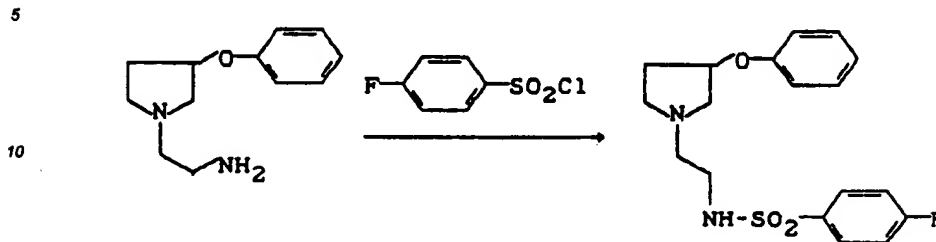


M 2.2.

Die Umsetzung von Verbindungen mit R⁵ = Bedeutung wie oben, R⁶ = H, mit Acylierungsmitteln wie Säurechloriden erfolgt im allgemeinen in inerten Lösemitteln wie Ethern, Kohlenwasserstoffen oder Halogenkohlenwasserstoffen oder deren Gemische, bevorzugt in Ethern wie beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran, oder Halogenkohlenwasserstoffen wie Methylchlorid oder Chloroform, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen wie Alkalicarbonaten beispielsweise Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder organischen Aminen

wie beispielsweise Triethylamin oder Pyridin, in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+100^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von 0°C bis $+60^{\circ}\text{C}$ bei Normaldruck.

Die Reaktion kann durch folgendes Schema verdeutlicht werden:

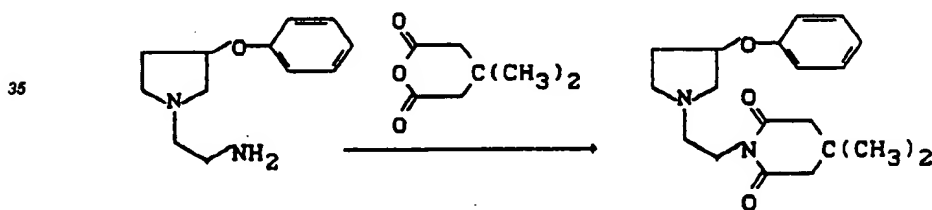


Erfolgt die Umsetzung ohne organische oder anorganische Basen, so erhält man die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form ihrer Salze, aus denen z.B. durch Behandeln mit Bicarbonat die freie Base zugänglich ist.

20 M 2.3.

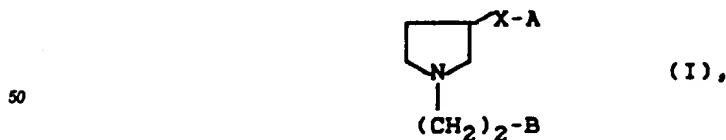
Cyclische Imide der allgemeinen Formel (I) werden im allgemeinen durch die Umsetzung von Aminverbindungen des Typs I ($R^5 = \text{H}$, $R^6 = \text{H}$) mit cyclischen Anhydriden in inerten Lösemitteln wie Ethern, Kohlenwasserstoffen oder Halogenkohlenwasserstoffen oder deren Gemische, bevorzugt in Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol, Xylol, gegebenenfalls in Gegenwart organischer Basen, bevorzugt Triethylamin oder Tributylamin, gegebenenfalls unter Entfernung des Reaktionswassers, bevorzugt durch azeotrope Destillation oder den Zusatz aktivierten Molekularsiebs, in einem Temperaturbereich von $+20^{\circ}\text{C}$ bis $+150^{\circ}\text{C}$, bevorzugt $+20^{\circ}\text{C}$ bis zur Siedetemperatur des Lösemittels hergestellt. Eine Durchführung ohne Lösemittel bei erhöhter Temperatur ist ebenfalls möglich.

Das Verfahren sei durch das folgende Beispiel erläutert:



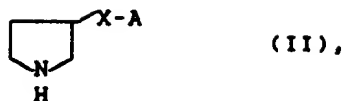
Verbindungen, bei denen n gleich 2 ist und B für Cyano oder eine Gruppe der Formel $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ oder $-\text{SO}_m\text{R}^4$ wobei R^2 , R^3 , R^4 und m die oben angegebene Bedeutung haben steht, lassen sich nach einer besonderen Verfahrensvariante (im folgenden Methode M 3 genannt) herstellen.

Es wurde ein Verfahren zur Herstellung von 1,3-disubstituierten Pyrrolidinen der allgemeinen Formel (I)



worin

55 A und X die oben genannte Bedeutung haben, und B für Cyan oder eine Gruppe der Formel $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ oder $-\text{SO}_m\text{R}^4$ steht, worin R^2 , R^3 , R^4 und m die oben angegebene Bedeutung haben gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man 3-substituierte Pyrrolidine der allgemeinen Formel (II)



5

worin

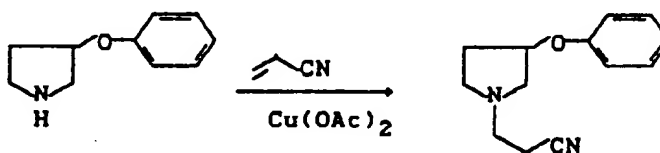
A und X die oben genannte Bedeutung haben,

oder deren Salze, mit Acrylnitril oder mit einer Gruppe der Formel $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ oder $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{SO}_m\text{R}^4$, worin R^2 , R^3 , R^4 und m die oben angegebene Bedeutung haben, in Gegenwart von Katalysatoren umgesetzt (Methode M 3).

Selbstverständlich ist es möglich, aus den Nitrilen gemäß Methode M 2 weitere erfindungsgemäße Pyrrolidine herzustellen.

Das folgende Reaktionsschema soll dieses Verfahren (Methode M 3) verdeutlichen:

15



20

Salze der Pyrrolidine der Formel II für das erfindungsgemäße Verfahren sind beispielsweise Hydrohalogenide (wie Hydrochloride) oder Trifluoracetate.

Katalysatoren für die erfindungsgemäße Verfahrensvariante sind beispielsweise Kupfersalze, bevorzugt Kupfer(II)acetat.

Die Variante wird im allgemeinen im Temperaturbereich von $+50^\circ\text{C}$ bis $+150^\circ\text{C}$, bevorzugt von $+90^\circ\text{C}$ bis $+110^\circ\text{C}$, bei normalem, erhöhten oder erniedrigten Druck, bevorzugt bei Normaldruck durchgeführt.

Die Pyrrolidine der Formel II und das Olefin werden im allgemeinen im Verhältnis 0,5 zu 20, bevorzugt 1 zu 5, Mol-Äquivalent eingesetzt.

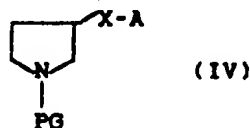
Die eingesetzte Menge an Kupfersalzen beträgt 0,5 bis 10, bevorzugt 1 bis 5, Mol-%, bezogen auf das Pyrrolidin der Formel II.

Gelangen Salze der Pyrrolidine II zum Einsatz, kann man 1 bis 10, bevorzugt 1 bis 3 Molequivalente Base, bezogen auf II, einsetzen. Als Basen dienen anorganische und organische Basen, bevorzugt Triethylamin.

Die Verfahrensvariante kann selbstverständlich in inerten Lösungsmitteln durchgeführt werden.

Die zur Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen (I) gemäß den Methoden M 1 bis M 3 verwendeten 3-substituierten Pyrrolidine vom Typ II sind entweder bekannt [J. med. Chem. 12, 435 bis 441 (1969)] oder können gemäß Methode P aus Pyrrolidinen der Formel IV hergestellt werden.

40



45

worin

A und X die oben genannte Bedeutung haben,

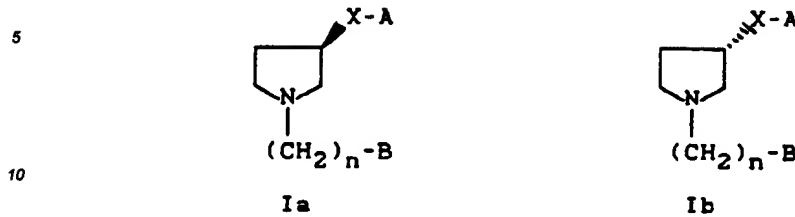
und PG für eine nach üblichen Methoden der organischen Chemie abspaltbare Stickstoff-Schutzgruppe (Th. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 1. Aufl., J. Wiley and Sons, New York, 1981) steht. Die Schutzgruppen können z.B. durch Hydrolyse oder Hydrogenolyse abgespalten werden.

Für den Fall, daß der Rest X-A für O-Aryl steht, sind die Pyrrolidine (IV) aus den entsprechenden Hydroxypyrrolidinen und den entsprechenden Hydroxyaromaten in an sich bekannter Weise zugänglich. Steht X-A für -O-CH₂-Aryl, so erhält man diese Verbindungen aus den entsprechenden Aryl-methylhalogeniden und den entsprechenden Hydroxypyrrolidinen in an sich bekannter Weise.

55

3-Hydroxymethyl-pyrrolidine ergeben durch Umsetzung mit entsprechenden Hydroxyaromaten in an sich bekannter Weise Pyrrolidine der Formel (IV), bei denen X-A für -CH₂-O-Aryl steht.

Die Erfindung umfaßt beide Enantiomeren der Pyrrolidine des Typs I (= Ia, Ib)



worin

15 A, B, X und n die oben genannte Bedeutung haben,
sowie deren Gemische.

Die vom Verhältnis Ia/Ib = 1:1 abweichenden Gemische sowie die reinen Isomere erhält man zweckmäßigerweise durch die Anwendung üblicher Methoden der Synthese optisch aktiver Verbindungen.

20 Als Beispiele seien die Bildung und Trennung diastereomerer Salze (mit optisch aktiven Säuren) der Verbindungen I, II, IV, (sofern PG nicht Acyl oder Alkoxycarbonyl ist), mit anschließender Freisetzung der Base und die Verwendung optisch aktiver Startmaterialien [D. Flanagan + M. Joullie, *Heterocycles* **26**, 2247 (1987)] genannt.

Die erfindungsgemäßen Pyrrolidine haben eine überlegene pharmakologische Wirkung, insbesondere auf das zentrale Nervensystem, und können als Wirkstoffe in Arzneimitteln eingesetzt werden.

25 Insbesondere haben die erfindungsgemäßen Pyrrolidine eine hohe Affinität zu cerebralen 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren vom 5-HT₁-Typ. Hiermit verbunden sind agonistisch, partiell agonistisch oder antagonistische Wirkungen am Serotonin-Rezeptor.

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen hochaffinen Liganden für den Serotonin-1-Rezeptor stellen somit Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten dar, die durch Störungen des serotonergen Systems, insbesondere bei Involvierung von Rezeptoren, die hohe Affinität zu 5-Hydroxytryptamin besitzen (5-HT₁-Typ), gekennzeichnet sind. Sie eignen sich daher zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlaf- und Nahrungsaufnahmestörungen. Weiterhin sind sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. 30 Weiterhin eignen sich diese Wirkstoffe auch zur Modulation des kardiovaskulären Systems. Sie greifen auch in die Regulation der cerebralen Durchblutung ein und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar. Auch eignen sie sich als Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden. Auch eignen sie sich zur Bekämpfung von Erkrankungen der Intestinaltraktes, die durch Störungen des serotonergen Systems gekennzeichnet sind wie auch Störungen des Kohlehydrathaushaltes.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die 45 therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamt-mischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

50 Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nicht-toxische organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z.B. Erdnuß/Sesamöl), Alkohole (z.B.: Ethylalkohol, Glycerin), Trägerstoffe, wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel (z.B. Polyoxyethylen-Fettsäure-Ester), Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether (z.B. Lignin-, Sulfita-blaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat).

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Herstellungsbeispiele

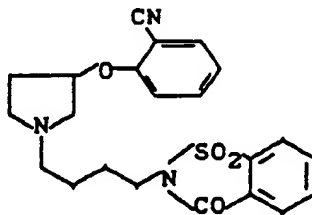
Die jeweils aufgeführten R_f -Werte wurden - sofern nicht anders vermerkt - durch Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel (Alufolie, Kieselgel 60 F 254, Fa. E. Merck) ermittelt. Die Visualisierung der Substanzflecke geschah durch Betrachten unter UV-Licht und/oder durch Besprühen mit 1%iger Kaliumpermanganatlösung.

Die Flash-Chromatographie wurde auf Kieselgel 60, 0,040 - 0,064 mm, Fa. E. Merck, durchgeführt (siehe Still et al., J. Org. Chem. **43**, 2923, 1978; für einfachere Trennprobleme siehe Aldrichimica Acta **18**, 25, 1985). Elution mit Lösemittelgradienten bedeutet: Beginnend mit der reinen, unpolaren Lösemittelgemischkomponente wird in steigendem Ausmaß die polare Laufmittelkomponente zugemischt, bis das gewünschte Produkt eluiert wird (DC-Kontrolle).

Bei allen Produkten wurde bei zuletzt ca. 13 Pa (0,1 Torr) das Lösemittel abdestilliert. Salze wurden bei diesem Druck über Nacht über Kaliumhydroxid und/oder Phosphorpentoxid aufbewahrt.

Beispiel 1 (Methode M 1)

3-(2-Cyanophenoxy)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydrobenzothiazol-2-yl)butyl]-pyrrolidin-oxalat



1,88 g (10 mmol) 3-(2-Cyanophenoxy)-pyrrolidin, 3,18 g (10 mmol) 2-(4-Brombutyl)-benzothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid und 1,01 g (10 mmol) Triethylamin wurden in 40 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und 20 Stunden bei 45°C unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Das Lösemittel wurde im Hochvakuum entfernt, der verbleibende Rückstand durch Flashchromatographie (Toluol-Essigester und Toluol-Ethanol-Gradienten) gereinigt. Das Produkt (2,90 g) wurde als gelbes Öl erhalten.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wies auf das Vorliegen von ca. 10% Dimethylformamid in diesem Produkt hin.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

δ = 1,65 (quin, 2H); 1,95 (quin, 2H); 2,1 (m, 1H); 2,35 (m, 1H); 2,6 - 3,0 (m, enthält auch Signale von

Dimethylformamid); 3,3 (dd, 1H); 3,8 (t, 2H); 4,95 (m, 1H); 6,9 (d, 1H); 7,0 (dd, 1H); 7,5 (m, 2H); 7,8 - 8,1 (m, enthält Signal von Dimethylformamid).

Ausbeute: 61%.

$R_f = 0,48$ (Toluol/Methanol 4:1; Kieselgelplatten)

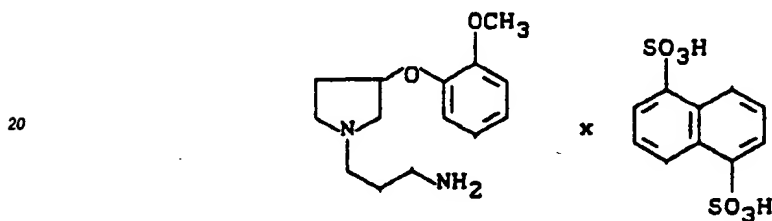
5 Hierauf wurde durch Behandeln mit wasserfreier Oxalsäure in warmen, wasserfreiem Ethanol das Oxalat gewonnen. Umkristallisation aus Aceton/Essigester/tert. Butylmethylether ergab farblose Kristalle (1,68 g) vom Schmelzpunkt 135 - 139°C.

10 In ähnlicher Weise wurde diese Methode zur Gewinnung der Verbindungen I der Tabelle 1 (Methode M 1) eingesetzt. Gelangten Pyrrolidine vom Typ II in der Form ihrer Hydrochloride zum Einsatz, so wurde die 2 bis 3-fache Menge Triethylamin verwendet.

Beispiel 2 (Methode M 2.1.)

15 1-(3-Aminopropyl)-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin 1,5-naphthalindisulfonat

15



25

Bei 0°C wurde die Suspension von 1,6 g (42 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml Ether mit 2,06 g einer Mischung aus 95% Schwefelsäure und 20% Oleum im Verhältnis 1:1 vorsichtig versetzt. nach 1 h bei Raumtemperatur wurden 3,5 g (14 mmol) 1-(2-Cyanoethyl)-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin in 70 ml Ether zuge-
 30 tropft. Es wurde 2 h am Rückfluß erhitzt. Unter Eiskühlung wurde mit 9,3 ml Wasser und 18,6 ml 10%iger Natronlauge versetzt. Verrühren mit Kieselgur, Absaugen über Kieselgur, Nachwaschen des Filterkuchens mit Essigester, Trocknen und Einengen ergaben 3,4 g der freien Base als gelbes Öl (96%).

MS (FAB): 251 (M + 1).

¹H-NMR (CDCl₃):

35 $\delta = 1,2 - 1,5$ (breites Signal, ca. 2H; -NH₂); 1,65 (quin, 2H); 2,05 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 2,5 - 2,8 (m, 7H); 3,0 (dd, 1H); 3,75 (s, 3H); 4,85 (m, 1H); 6,75 - 6,95 (m, 4H).

$R_f = 0,1$ (Toluol/Methanol 4:1; Kieselgelplatten)

Aus 1,2 g dieses Produktes wurde mit 1,5-Naphthalindisulfonsäure in heißem Ethanol das Salz (1:1-Addukt) in Form beiger Kristalle gewonnen (1,7 g).

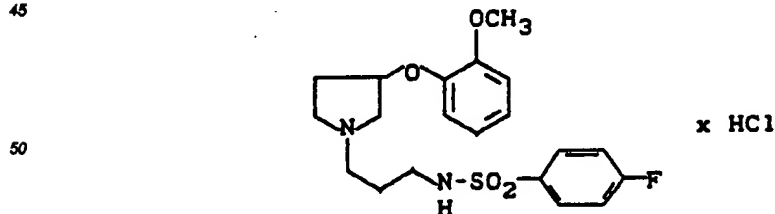
Schmp.: ab 187°C unter Aufschäumen.

40

Beispiel 3 (Methode M 2.2.)

1-[3-(4-Fluorphenyl)sulfonamido-propyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin Hydrochlorid

45



55

Bei 0°C wurden zur Lösung von 1,0 g (4,0 mmol) 1-(3-Aminopropyl)-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin in 20 ml wasserfreiem Ether 0,78 g (4,0 mmol) 4-Fluorphenylsulfonsäurechlorid in 15 ml Ether getropft. Nach 2 h bei Raumtemperatur wurde vom Solvens im Vakuum befreit und der verbleibende ölige Rückstand mit Diethylether/Hexan durch Anreiben zur Kristallisation gebracht. Auf diese Weise erhielt man 1,1 g (62%) Titelver-

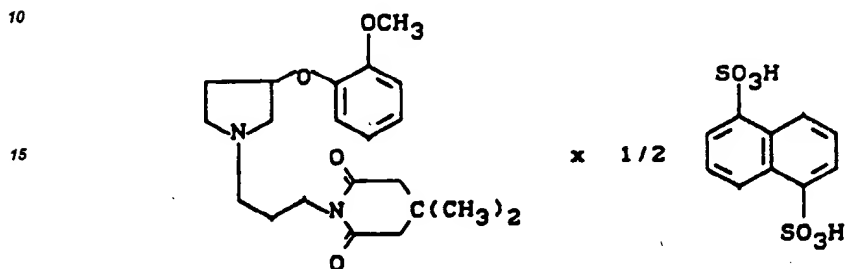
bindung als leicht rötlichen, hygroskopischen Feststoff. Es schmolz ab 50°C.

MS (FAB): 409 (M + 1)

$R_f = 0,2$ (Toluol/Methanol 4:1, Kieselgelplatten) [freie Base]

5 Beispiel 4 (Methode M 2.3.)

1-[3-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxo-piperidin-1-yl)-propyl]-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin (Salz mit 1,5-Naphthalindisulfonsäure)



Die Lösung von 1,0 g (4,0 mmol) 1-(3-Aminopropyl)-3-(2-methoxyphenoxy)-pyrrolidin, 0,57 g (4,0 mmol) 3,3-Dimethylglutarsäureanhydrid und 4 Tropfen Tributylamin wurde in Gegenwart von 2 g Molsieb (3Å) zum Rückfluß erhitzt. Nach 2 h wurde filtriert und vom Lösemittel im Vakuum befreit. Der derart erhaltene Rückstand wurde durch Flashchromatographie (Toluol-Essigester und Essigester-Ethanol-Gradient) gereinigt.

Man erhielt 1,0 g (67%) freie Base als gelbes Öl.

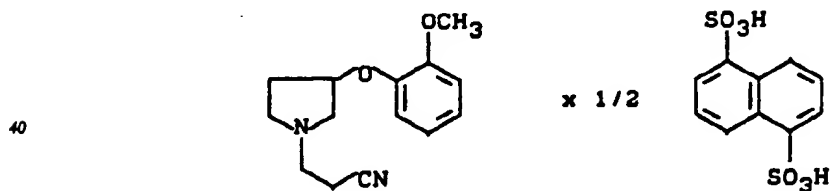
$R_f = 0,6$ (Toluol/Methanol 4:1, Kieselgelplatten)

IR (CHCl₃): 3008, 2965, 2814, 1727, 1672, 1593, 1503.

Hieraus wurde mit 1,5-Naphthalindisulfonsäure in heißem Ethanol das Salz (als 2:1 Verbindung) gefällt. Schmp.: 195 - 200°C (farblose Kristalle)

Beispiel 5 (Methode M 3)

1-(2-Cyanoethyl)-3-(2-methoxyphenoxy)pyrrolidin (als Salz der 1,5-Naphthalindisulfonsäure).



5,0 g (22 mmol) 3-(2-Methoxyphenoxy)-pyrrolidin Hydrochlorid, 2,43 g (24 mmol) Triethylamin und 5,8 g (109 mmol) Acrylnitril wurden mit 0,1 g Kupfer(II)acetat versetzt und 4 Stunden bei 110°C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde durch Flashchromatographie (Kieselgel, Toluol/Essigester-Gradient) gereinigt. Es wurden 5,0 g (93%) der freien Base als gelbliches Öl erhalten.

MS (m/e): 246, 206, 123, 83, 82

$R_f = 0,3$ (Toluol/Methanol 4:1, Kieselgelplatten)

IR (CHCl₃): 3030, 3003, 2951, 2822, 2254, 1593, 1503.

Behandeln der freien Base mit 1,5-Naphthalindisulfonsäure in heißem Ethanol ergab das 2:1 Salz der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

Schmelzbereich: 85 - 95°C

Beispiele 6 bis 45

Die Beispiele sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt

Legende zu Tabelle 1:

- a) Verwendete Abkürzungen in Spalte B:
- 5 SACCH = 1,1-Dioxido-2,3-dihydro-3-oxo-benzisothiazol-2-yl
 FSULF = [(4-Fluorphenyl)sulfonyl]amino
 NPSULF = [N-Phenyl-N-methylsulfonyl]amino
 TDIAZ = 1,1-Dioxido-3-oxo-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl
 NAPHT = 1,1-Dioxido-2H-naphth[1,8-cd]isothiazol-2-yl
 DMP = 4,4-Dimethyl-2,6-dioxo-piperidin-2-yl
 10 NH₂ = Amino
 CN = Cyano
 PYRR = 3-(2-Oxopyrrolidin-1-y)prop-1-ynyl
 DES = N,N-Diethylsulfamoyl
 DMS = N,N-Dimethylsulfamoyl
 15 BITZ = 1,1-Dioxido 2,3-Dihydro-benzisothiazol-2-yl
 SANTH = N-(2-Methoxycarbonylphenyl)sulfamoyl
 SIND = 3-Methyl-indol-1-yl-sulfonyl
 PHEN = 6(5H)-Phenanthridinon-5-yl
 DBTH = 5,5-Dioxido-6H-dibenzo[c,e][1,2]thiazin-6-yl
 20 DMUR = (1,3-Dimethyl-uracil-6-yl)amino
- b) Verwendete Abkürzungen der Laufmittel
- KTM = Toluol/Methanol 4:1; Kieselgelplatten
 KDM = Dichlormethan/Methanol 10:1; Kieselgelplatten
 ADM = Dichlormethan/Methanol 100:1; Aluminiumoxidplatten
 25 AE = Ethanol; Aluminiumoxidplatten
 KTE = Toluol/Essigester 1:1; Kieselgelplatten
- c) Verwendete Abkürzungen der Salze
- OX = Salz der Oxalsäure
 NS = Salz der 1,5-Naphthalindisulfonsäure (Stöchiometrie: 2 Mol Base/ 1 Mol Säure)
 30 NDS = Salz der 1,5-Naphthalindisulfonsäure (1 Mol Base / 1 Mol Säure)
 CI = Salz der Salzsäure
 W = Salz der L-Weinsäure
 F = Freie Base
- d) Verwendete Abkürzungen der Edukte
- 35 A = 2-(4-Brombutyl)-2H-benzisothiazol-3-on-1,1-dioxid
 B = Chloracetonitril
 C = Acrylnitril
 D = 2-(4-Brombutyl)-2H-naphth[1,8-cd]isothiazol-1,1-dioxid
 E = 2-(4-Brombutyl)-3,4-dihydro-4-phenyl-2H-1,2,4-benzothiadiazin-3-on-1,1-dioxid
 40 F = (4-Fluorphenyl)sulfonsäurechlorid
 G = 3,3-Dimethylglutarsäureanhydrid
 H = Aluminiumhydrid
 I = N-(4-Brombutyl)-N-phenyl-methansulfonamid
 K = 2-(3-Brompropyl)-2H-benzisothiazol-3-on-1,1-dioxid
 45 L = N,N-Dimethyl-vinylsulfonamid
 M = N,N-Diethyl-vinylsulfonamid
 N = 2-(4-Brombutyl)-2,3-dihydrobenzisothiazol-1,1-dioxide
 O = 2-(Ethen-sulfonylamino)benzoesäuremethylester [aus Anthranilsäure-methylester und 2-Chlorethansulfonsäurechlorid in Gegenwart überschüssigen Triethylamins]
 50 P = 3-Methyl-1-vinylsulfonyl-indol [aus 3-Methylindol und 2-Chlorethansulfonsäurechlorid in Gegenwart überschüssiger Triethylamine]
 R = 5-(4-Brombutyl)-6(5H)-phenanthridinon
 S = 6-(4-Brombutyl)-6H-dibenzo[c,e][1,2]thiazin-5,5-dioxid
 T = 6-(3-Chlorpropyl)amino-1,3-dimethyluracil
 55 e) ¹H-NMR (CD₃OD):
 δ = 1,8 - 2,0 (m, 4H); 2,1 - 2,4 (m, 1H); 2,5 - 2,8 (m, 1H); 3,2 - 3,5 (m, enthält Signale des Lösemittels);
 3,7 - 4,2 (m, 4H); 5,2 (m, 1H); 6,85 - 7,0 (m, 3H); 7,2 - 7,4 (m, 2H); 7,75 - 8,15 (m, 4H).

f) R(-)-Enantiomeres von Bsp. 8; $\alpha_D^{20} = -7,0$ (c=1, CH₃OH)

g) sirupös, wird nach Degeneration mit Diethylether fest.

h) ¹H-NMR (CD₃OD):

$\delta = 1,05$ (s, 6H); 2,1 - 2,7 (m, 6H); 3,3 - 3,6 (m, enthält Signale des Lösemittels); 3,7 - 4,2 (m, darunter: 3,75, s, OCH₃; 7H); 5,1 (m, 1H); 6,85 - 7,1 (m, 4H).

i) Elementaranalyse C₂₃H₂₈N₂O₅S x C₄H₆O₈

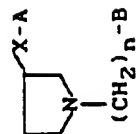
k) ¹³C-NMR (CDCl₃):

25,4 (t), 26,5 (t), 32,1 (t), 36,9 (q), 50,4 (t), 52,8 (t), 55,6 (t), 55,9 (q), 60,3 (t), 77,6 (d), 112,1 (d), 114,8 (d), 120,8 (d), 121,3 (d), 128,0 (d), 128,5 (d), 129,5 (d), 139,1 (s), 147,4 (s), 150,0 (s).

l) aus Beispiel 57 durch Umsetzung mit 1-(Prop-2-ynyl)-2-pyrrolidon und Paraformaldehyd in Gegenwart von Kupfer(II)acetat

m) S(+)-Enantiomeres von Beispiel 8 $\alpha_D^{20} = +7,1$ (c = 1, CH₃OH)

Tabelle 1: Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



Bsp.	-X-(A)	-A	-Ba)	n	R _f /Solvens b)	Salz ^{c)} /Schmp [°C]	hergestellt aus d)	Methode
6	-O-	Phenyl	SACCH	4	0,35 (KTM)	Cl; amorph ^{e)}	Bsp. 48 + A	M 1
7	-OCH ₂ -	Phenyl	SACCH	4	0,4 (KDM)	NS; 155-158	Bsp. 49 + A	M 1
8	-O-	2-Methoxyphenyl	SACCH	4	0,35 (KTM)	OX; 134	Bsp. 50 + A	M 1
9 f)	-O-	2-Methoxyphenyl	SACCH	4	0,52 (KDM)	F; g)	Bsp. 55 + A	M 1
10	-O-	3-Methoxyphenyl	SACCH	4	0,52 (KDM)	NS; 173-178	Bsp. 51 + A	M 1
11	-O-	2-Methoxyphenyl	NH ₂	2	0,1 (KTM)	NDS; >220	Bsp. 14 + H	M 2.1.
12	-O-	2-Methoxyphenyl	FSULF	2	0,4 (KTM)	Cl; 98-110	Bsp. 11 + F	M 2.2.
13	-O-	2-Methoxyphenyl	DMP	2	0,3 (KTM)	Cl; hydr. h)	Bsp. 11 + G	M 2.3.
14	-O-	2-Methoxyphenyl	CN	1	0,57 (KTM)	F; 73-76	Bsp. 50 + B	M 1
15	-CH ₂ O-	2-Methoxyphenyl	SACCH	4	0,34 (ADM)	W; amorph i)	Bsp. 46 + A	M 1
16	-O-	2-Methoxyphenyl	NFSULF	4	0,24 (KTM)	F; k)	Bsp. 50 + I	M 1
17	-O-	2-Methoxyphenyl	NAPHT	4	0,35 (KTM)	NS; 115-117	Bsp. 50 + D	M 1

Fortsetzung Tabelle 1

Bsp.	-X-(A)	-A	Ba)	n	R _f /Solvens b)	Salz c)/Schmp [°C]	hergestellt aus d)	Methode
18	-O-	2-Methoxyphenyl	TDIAZ	4	0,38 (KDM)	Cl; amorph	Bsp.50 + E	M 1
19	-O-	(2-Carbamoyl)-phenyl	SACCH	4	0,75 (AE)	NDS; >220	Bsp.53 + A	M 1
20	-O-	(2-Methoxy-6-cyano)phenyl	SACCH	4	0,38 (KTM)	NS; 165(Zers)	Bsp.47 + A	M 1
21	-O-	(1-Cyano)-naphth-2-yl	SACCH	4	0,59 (KDM)	F; 132-134	Bsp.54 + A	M 1
22	-O-	(2-Carbamoyl)-naphth-1-yl	SACCH	4	0,44 (KDM)	NS; >167 (Sintern)	Bsp.56 + A	M 1
23	-O-	Naphth-1-yl	SACCH	4	0,50 (KDM)	NS; 209-215	Bsp.57 + A	M 1
24	-O-	Naphth-2-yl	SACCH	4	0,53 (KDM)	OX; 142-149	Bsp.58 + A	M 1
25	-OCH ₂ -	Naphth-1-yl	SACCH	4	0,35 (KDM)	OX; amorph	Bsp.59 + A	M 1
26	-OCH ₂ -	Naphth-2-yl	SACCH	4	0,4 (KDM)	NS; 138	Bsp.60 + A	M 1
27	-OCH ₂ -	2-Fluorphenyl	SACCH	4	0,23 (KTM)	NS; 143-148	Bsp.61 + A	M 1
28	-O-	(1-Methyl)indol-4-yl	SACCH	4	0,44 (KDM)	NS; >162(Zers)	Bsp.62 + A	M 1

Fortsetzung Tabelle 1

Bsp.	-X-(A)	-A	Ba)	n	R _f /Solvens b)	Salz ^c /Schmp [°C]	hergestellt aus d)	Methode
29	-O-	Naphth-1-yl	NAPHT	4	0,64 (KDM)	Cl; 192-193	Bsp. 57 + D	M 1
30	-O-	4-Methoxyphenyl	SACCH	4	0,6 (KDM)	NS; 192-196	Bsp. 63 + A	M 1
31	-O-	5,6,7,8-Tetra- hydro-naphth-1-yl	SACCH	4	0,38 (KDM)	NS; 190-192	Bsp. 64 + A	M 1
32	-O-	Chinolin-2-yl	SACCH	4	0,28 (KTM)	NDS; 200 (Zers.)	Bsp. 65 + A	M 1
33	-O-	Isochinolin-1-yl	SACCH	4	0,63 (KDM)	NDS; 180 (Zers.)	Bsp. 66 + A	M 1
34	-O-	Naphth-1-yl	PYRR	1	0,75 (KTM)	Cl; 138-140		1)
35	-O-	2-Methoxyphenyl	SACCH	3	0,44 (KTM)	NS; ab 225 (Zers.)	Bsp. 50 + K	M 1
36	-O-	2-Methoxyphenyl	DMS	2	0,24 (KTM)	NS; 162-164	Bsp. 50 + L	M 3
37	-O-	2-Methoxyphenyl	DES	2	0,30 (KTM)	NS; 145-150	Bsp. 50 + M	M 3
38 ^m)	-O-	2-Methoxyphenyl	SACCH	4	0,50 (KDM)	F; 70-73	Bsp. 67 + A	M 1
39	-O-	2-Methoxyphenyl	BITZ	4	0,44 (KDM)	NS; 150-156	Bsp. 50 + N	M 1
40	-O-	2-Methoxyphenyl	SANTH	2	0,36 (KTE)	NS; 168-170	Bsp. 50 + O	M 3

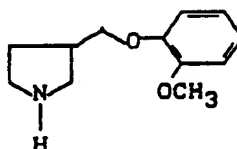
Fortsetzung Tabelle 1

Bsp.	-X-(A)	-A	Ba)	n	R _f /Solvens b)	Salz c) / Schmp [°C]	hergestellt aus d)	Method
41	-O-	2-Methoxyphenyl	SIND	2	0,46 (KTE)	F; 156-158	Bsp. 50 + P	M 3
42	-O-	2-Methoxyphenyl	PHEN	4	0,31 (KDM)	Cl; 169-170	Bsp. 50 + R	M 1
43	-O-	2-Methoxyphenyl	DBTH	4	0,48 (KDM)	NS; 182-186	Bsp. 50 + S	M 1
44	-O-	2-(Prop-2-enyl- oxy)phenyl	SACCH	4	0,46 (KDM)	NS; 138-142	Bsp. 68 + A	M 1
45	-O-	2-Methoxyphenyl	DMUR	3	0,35 (KDM)	NDS; 199 (Zers.)	Bsp. 50 + T	M 1

AusgangsverbindungenBeispiel 46

5 3-(2-Methoxyphenoxy)methyl-pyrrolidin

10



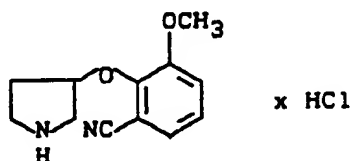
15 Die Lösung von 5,0 g (17 mmol) 1-Benzyl-3-(2-methoxyphenoxy)methyl-pyrrolidin und 10,6 g (0,17 mol) Ammoniumformiat in 300 ml Methanol wurde mit 5,0 g 10% Palladium auf Aktivkohle versetzt und 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde vom Katalysator durch Filtration abgetrennt und das Filtrat vom Lösemittel im Vakuum befreit. Der Rückstand wurde mit 1 N NaOH basisch gestellt und die Mischung mit Ether extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen wurden 1,5 g (43%) der Titelverbindung als Öl erhalten.

20 $R_f = 0,35$ (Dichlormethan/Methanol 20:1; Aluminiumoxidplatten)
(vgl. DE-A 23 150 92)

Beispiel 47

25 3-(2-Cyano-6-methoxy)phenoxy-pyrrolidin-Hydrochlorid

30



35 6,3 g (19,8 mmol) 1-tert.Butoxycarbonyl-3-(2-cyano-6-methoxy-phenoxy)pyrrolidin wurden bei 0°C mit 14,8 ml (59,4 mmol) 4 M Chlorwasserstoff in wasserfreiem Dioxan versetzt. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wurden nochmals 7,4 ml 4 M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Nach weiteren 2 Stunden wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Toluol angerieben und über Nacht unter Toluol kristallisieren lassen. Auf diese Weise wurden 4,2 g (83%) leicht rötliche Kristalle erhalten.

40 Schmp.: 132°C (ab 98°C: sintern)
 $R_f = 0,14$ (Dichlormethan/Methanol 10:1, Kieselgelplatten)
[freie Base]

Beispiele 48 bis 68

45

Die Beispiele 48 bis 68 sind in Tabelle 2 zusammengefaßt; sie wurden analog zu Beispiel 46 und 47 erhalten.

Legende zu Tabelle 2

50

a) DC-System: Kieselgelplatten

Laufmittel:

TET = Toluol/Ethanol/Triethylamin 5:3:1

DM = Dichlormethan/Methanol 10:1

55

b) Salze:

Cl = Hydrochlorid ; F = freie Base

c) Darstellung aus Bsp.72 mit Trifluoressigsäure bei 0°C/45 min und anschließender Freisetzung der Base mit Alkali.

¹H-NMR (CDCl₃):

δ = 2,0 - 2,3 (m, ca. 4H, enthält auch Signal von -NH und Wasserspuren); 2,9 - 3,3 (m, 4H); 4,9 (m, 1H); 6,85 - 7,1 (m, 2H); 7,45 - 7,8 (m, 2H).

d) Sintern ab 98°C

5 e) aus Bsp. 52

f) Als Rohprodukt weiter umgesetzt zu Beispiel 9

g) amorph, hygroskopischer Feststoff

¹H-NMR (CD₃OD):

δ = 2,0 - 2,5 (m, 2H); 3,4 - 3,8 (m, 4H); 5,15 (m, 1H); 7,5 - 8,3 (m, 6H).

10 h) Dihydrochlorid; direkt weiter umgesetzt zu Beispiel 28.

i) 3 Äquivalente HCl in Dioxan eingesetzt;

Dihydrochlorid. amorph, hygroskopisch

¹H-NMR (CD₃OD):

15 δ = 2,5 (mc, 2H); 3,55 (mc, 2H); 3,75 (mc, 2H); 5,9 (m, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,6 (m, 1H); 7,8 - 8,1 (m, 3H); 8,6 (d, 1H).

k) S(+)-Enantiomeres; α_D²⁰ (Hydrochlorid) + 22,6 (c=1; CH₃OH)

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle 2: Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



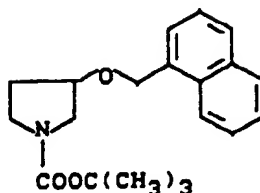
Bsp.	-X-(A)	-A	R _f /Solvens a)	Salz ^{b)} /Schmp [°C]	hergestellt aus
48	-O-	Phenyl	[vgl. DE 19 64 511]		
49	-OCH ₂ -	Phenyl	0,41 (TET)	Cl; Sirup	Bsp.71
50	-O-	2-Methoxyphenyl	[vgl. US 430 60 65]		
51	-O-	3-Methoxyphenyl	[vgl. DE 19 64 511]		
52	-O-	2-Cyanophenyl	0,35 (TET)	F; Sirup ^{c)}	Bsp.72
53	-O-e)	2-Carbamoylphenyl	[vgl. DE 19 64 510]		
54	-O-	(1-Cyano)naphth-2-yl	0,11 (DM)	Cl; 204-208	Bsp.70
55	-O-	2-Methoxyphenyl	f)	-	Bsp.74

Fortsetzung Tabelle 2

Bsp.	-X-(A)	-A	R _f /Solvens a)	Salz b)/Schmp [°C]	hergestellt aus
56	-O-	(2-Carbamoyl- naphth-1-yl	<0,1 (TET)	Cl; g)	Bsp. 75
57	-O-	Naphth-1-yl	0,42 (TET)	Cl; 223-226	Bsp. 77
58	-O-	Naphth-2-yl	0,5 (TET)	Cl; 168-170	Bsp. 78
59	-OCH ₂ -	Naphth-1-yl	0,25 (TET)	Cl; 117-124	Bsp. 69
60	-OCH ₂ -	Naphth-2-yl	0,28 (TET)	Cl; 128-130	Bsp. 79
61	-OCH ₂ -	2-Fluorphenyl	0,5 (TET)	Cl; Sirup	Bsp. 80
62	-O-	(1-Methyl)- indol-4-yl	<0,1 (TET)	Cl; Sirup ^h)	Bsp. 81
63	-O-	4-Methoxyphenyl	[vergl. J. Med. Chem. 12, 435 (1969)]		
64	-O-	5,6,7,8-Tetra- hydro-naphth- 1-yl	0,52 (TET)	Cl; 196-200	Bsp. 83
65	-O-	Chinolin-2-yl	0,42 (TET)	i)	Bsp. 84
66	-O-	Isochinolin-1- yl	0,38 (TET)	Cl; Schaum	Bsp. 85
67 ^k)	-O-	2-Methoxyphenyl	0,22 (TET)	Cl; 145-147	Bsp. 86
68	-O-	2-(Prop-2-en-1- yloxy)phenyl	0,2 (TET)	Cl; Sirup	Bsp. 87

Beispiel 69

1-tert.Butoxycarbonyl-3-(1-naphthyl)methoxy-pyrrolidin

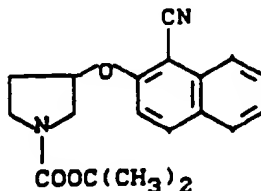


10 Zur Lösung von 7,49 g (40 mmol) 1-tert.Butoxycarbonyl-3-hydroxy-pyrrolidin in 40 ml trockenem Dimethylsulfoxid wurden bei 0°C 1,27 g einer 80%igen Suspension von Natriumhydrid in Paraffin (44 mmol) in kleinen Portionen gegeben. Anschließend wurden 7,77 g (44 mmol) 1-Chlormethyl-naphthalin langsam zugetropft. Nach 3 Stunden bei Raumtemperatur wurde auf 200 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegossen, mit Ether mehrmals extrahiert, getrocknet (MgSO₄) und eingeeengt. Flashchromatographie (Petrolether-Toluol, dann Toluol-Essigester-Gradienten) ergab 10,5 g der Titelverbindung (76%) als gelbliches Öl.

15 R_f = 0,46 (Toluol-Essigester 3:1)

Beispiel 70

20 1-tert.Butoxycarbonyl-3-[(1-cyano)-2-naphthyloxy]pyrrolidin



30 Zur Lösung von 6,2 g (37 mmol) 1-Cyano-2-hydroxy-naphthalin, 8,2 g (44 mmol) 1-tert.Butoxycarbonyl-3-hydroxypyrrolidin und 11,5 g (44 mmol) Triphenylphosphin in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden bei 0°C 7,66 g (44 mmol) Azodicarbonsäurediethylester in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran getropft. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wurde eingeeengt und der Rückstand durch zweimalige Flashchromatographie (Toluol-Essigester-Gradient) gereinigt. Man erhielt 7,3 g rötliches Öl, das durch Verreiben mit Ether zur Kristallisation gebracht wurde.

35

Ausbeute: 4,7 g (40%)

Schmp.: 145-148°C

40 R_f = 0,33 (Toluol/Essigester 3:1, Kieselgelplatten)

Beispiele 71 bis 87

Die Beispiele 71 bis 87 sind in der Tabelle 3 zusammengefaßt; sie werden analog zu den Beispielen 69/70 erhalten.

45

Legende zu Tabelle 3

a) Verwendete Abkürzungen:

BN = Phenylmethyl

BOC = tert.Butoxycarbonyl

b) Sofern nicht anders vermerkt fielen die Produkte als Öle an.

Verwendete Abkürzungen der DC-Systeme: Kieselgelplatten, Laufmittel

TE 31 = Toluol/Essigester 3:1

TE 11 = Toluol/Essigester 1:1

TM 41 = Toluol/Methanol 4:1

c) Verwendete Abkürzungen:

X = 1-tert.Butoxycarbonyl-3-hydroxy-pyrrolidin (erhalten durch Umsetzung von 3-Hydroxypyrrolidin)

din mit Pyrokohlensäure-di-tert.butylester in Tetrahydrofuran/Methanol 5:1)

A besitzt die in der Spalte "A" angegebene Bedeutung

d) (-)-Enantiomeres; $\alpha_D^{20} = -6,8$ (CH₃OH; c = 0,93)

e) (-)-1-Benzyl-3-hydroxy-pyrrolidin

5 [J. Med. Chem. 29, 2504 (1986)].

f) Umsetzung von Beispiel 76 mit Ammoniak (gasförmig) in Ethanol bei 0°C bis Raumtemperatur.

g) Enthält noch unumgesetztes 2-Naphthol; als Gemisch weiter umgesetzt.

h) Umsetzung von Beispiel 82 mit Dimethylsulfat und Natriumhydrid in Dimethylformamid bei 0°C → Raumtemperatur

10 i) Schmelzpunkt 160-162°C

k) Kieselgelplatten; Laufmittel = Essigester;

MS (m/e) = 314, 257, 241, 169

l) Durchführung in THF/Acetonitril 1:2,5 bei 40° bis 50°C

m) S(+)-Enantiomer; $\alpha_D^{20} = +32,4$ (c=1; CH₃OH)

15 n) R(-)-1-tert.-Butoxycarbonyl-3-hydroxy-pyrrolidin [$\alpha_D^{20} = -25,4$ (c=1; CH₃OH)], Heterocycles 1987, 2247;

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle 3: Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



Bsp.	-X-(A)	-A	PG ^{a)}	R _f /Solvens b)	hergestellt aus c)
71	-OCH ₂ -	Phenyl	BOC	0,49 (TE 31)	X + A-CH ₂ Br
72	-O-	2-Cyanophenyl	BOC	0,27 (TE 31)	X + A-OH
73	-O-	(2-Methoxy-6-cyano)-phenyl	BOC	0,42 (TE 31)	X + A-OH
74 ^{d)}	-O-	2-Methoxyphenyl	BN	0,38 (TE 11)	e) + A-OH
75	-O-	(2-Carbamoyl)-naphth-1-yl	BOC	0,3 (TM 41)	Bsp. 76 + NH ₃ f)
76	-O-	(2-Phenoxy-carbonyl)-naphth-1-yl	BOC	0,46 (TE 31)	X + A-OH
77	-O-	Naphth-1-yl	BOC	0,63 (TE 31)	X + A-OH
78	-O-	Naphth-2-yl	BOC	0,69 ^{g)} (TE 31)	X + A-OH
79	-OCH ₂ -	Naphth-2-yl	BOC	0,43 (TE 31)	X + A-CH ₂ Cl

Fortsetzung Tabelle 3

Bsp.	-X-(A)	-A	PG ^{a)}	R _f /Solvens b)	hergestellt aus c)
80	-OCH ₂ -	2-Fluorphenyl	BOC	0,48 (TE 31)	X + A-CH ₂ Br
81	-O-	(1-Methyl)indol-4-yl	BOC	0,48 (TE 31)	Bsp.82 + h) (CH ₃) ₂ SO ₄
82	-O-	Indol-4-yl	BOC	0,42 (TE 31) ⁱ⁾	X + A-OH
83	-O-	5,6,7,8-Tetrahydro- naphth-1-yl	BOC	0,58 (TE 31)	X + A-OH
84	-O-	Chinolin-2-yl	BOC	0,87 ^{k)}	X + A-OH
85	-O-	Isochinolin-1-yl	BOC	0,58 (TM 41)	X + A-OH ^{l)}
86 ^{m)}	-O-	2-Methoxyphenyl	BOC	0,49 (TE 31)	n) + A-OH
87	-O-	2-(Prop-2-en-1- yloxy)-phenyl	BOC	0,52 (TE 31)	X + A-OH

AnwendungsbeispielBeispiel 695 Affinität zum 5-HT₁-Rezeptor

In Tabelle 4 wird beispielhaft die hohe Affinität der erfindungsgemäßen Verbindung zu 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren vom Subtyp 1 dargestellt. Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Daten, die aus Rezeptorbindungsstudien mit Kalbs-Hippocampus-Membranpräparaten ermittelt wurden. Als radioaktiv markierter Ligand wurde hierzu ³H-Serotonin verwendet.

Tabelle 4

15	Verbindung des	Ki (nmol/l)
	Beispiels-Nr.	
20	1	2
	6	9
25	8	1,3
	10	6
	19	7
30	23	0,3

Vergleich:

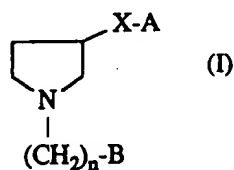
35 In der DE-A 1 964 511 wurden Pyrrolidine mit
 A gleich o-Methoxy-phenyl,
 X gleich Sauerstoff,
 B gleich 2-Propyl und
 40 n gleich 0
 beschrieben.
 Diese Verbindung hat einen KI-Wert von 1,0 µmol/l.

45 Patentansprüche

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : AT, BE, CH, DE, FR, GB, GR, IT, LI, NL, SE

1. 1,3-Disubstituierte Pyrrolidine der allgemeinen Formel

50



55

worin

A für Phenyl oder einen monocyclischen fünf- oder sechsgliedriger Hetarylrest, der ein oder zwei Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatome enthält, steht, an die gegebenenfalls ein bis drei aromatische gesättigte oder ungesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen oder fünf- oder sechs-gliedrige Heterocyden mit einem oder zwei Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen kondensiert sind, wobei dieser Rest gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₁-C₆-Alkenyloxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Cyano, Phenyl, Benzyl, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy oder einen Rest der Formel -CO-NYZ, -NH-SO₂-Y', -SO₂-NYZ oder -NH-CO-Y substituiert ist, wobei

Y, Z gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen, und

Y' für C₁-C₆-Alkyl oder Aryl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen steht,

und im Fall von Stickstoffheterocyden gegebenenfalls als N-Oxid vorliegt,

X - für -CH₂-O-, -O-CH₂- oder -O- steht,

B - für Cyano oder eine Gruppe der Formel -COOR¹, CONR²R³, -SO₂NR²R³, -SO_mR⁴, NR⁵R⁶ oder -C≡C-CH₂-NR⁵R⁶ steht, wobei

R¹ - für Wasserstoff, C₁-C₁₁-Alkyl, C₅-C₈-Cycloalkyl, C₂-C₁₂-Alkenyl, C₆-C₁₂-Aryl oder C₇-C₁₄-Aralkyl steht,

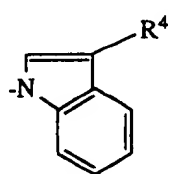
R₂ und R₃ gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, C₅-C₈-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Aryl oder C₇-C₁₄-Aralkyl stehen,

wobei die Arylreste durch Halogen, C₁-C₆-Alkoxy oder C₁-C₆-Alkoxycarbonyl substituiert sein können,

R⁴ - für C₁-C₁₂-Alkyl, C₅-C₈-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Aryl oder C₇-C₁₄-Aralkyl steht, wobei die Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können, oder

- für eine Gruppe der Formel



steht,

worin R⁴ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl bedeutet

m - für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, C₅-C₈-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Aryl oder C₇-C₁₄-Aralkyl stehen,

wobei die Arylreste durch Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können, oder

- für eine Gruppe der Formel -COR⁷ oder -SO₂R⁸ stehen,

worin

R⁷

- Wasserstoff oder

- eine Gruppe NHR⁹ oder

- C₁-C₁₁-Alkyl, C₅-C₈-Cycloalkyl oder C₁-C₁₂-Alkoxy, oder

- C₆-C₁₂-Aryl, C₆-C₁₂-Aryloxy, C₇-C₁₄-Aralkyl, C₆-C₁₂-Aralkoxy oder einen fünf- oder sechs-

gliedrigen Heteroaryl-Ring mit ein oder zwei Sauerstoff- und/oder Stickstoff- und/oder Schwefelatomen bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, C₁-C₆-Alkyl-amino oder C₁-C₆-Dialkyl-amino substituiert sein können,

R⁸

- C₅-C₈-Cycloalkyl, oder

- C₁-C₁₂-Alkyl, das durch Cyano, Halogen, C₁-C₁₂-Alkoxy oder C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann, oder

- C₆-C₁₂-Aryl, C₇-C₁₄-Aralkyl oder einen fünf- oder sechsgliedrigen Heteroaryl-Ring mit ein

oder zwei Sauerstoff- und/oder Stickstoff- und/oder Schwefelatomen bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Amino, C₁-C₆-Alkyl-amino oder C₁-C₆-Dialkyl-amino substituiert sein können,

oder

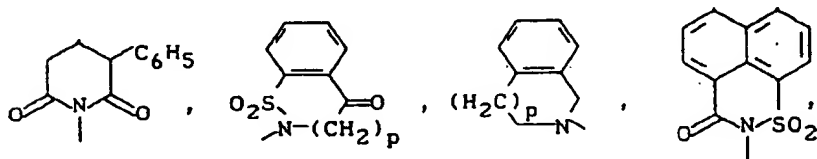
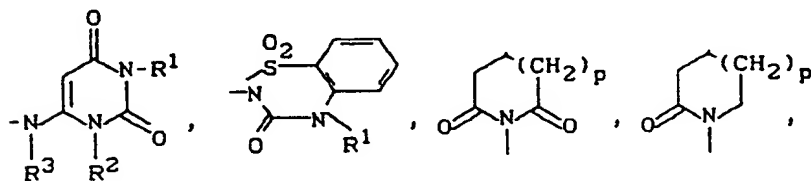
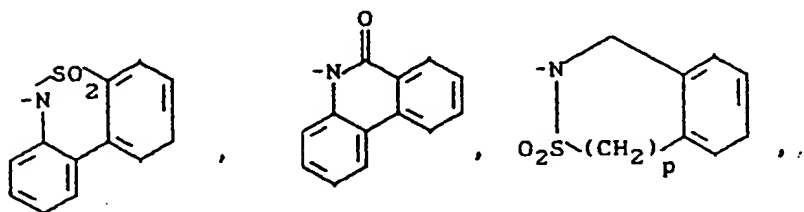
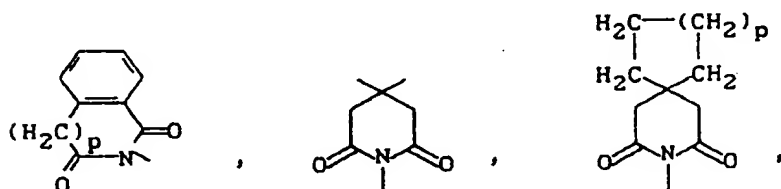
- eine Gruppe NR²R³ bedeutet, wobei R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben und

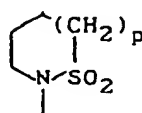
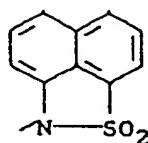
R⁹

- Wasserstoff, oder
- C₅-C₈-Cycloalkyl, oder
- gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor oder Brom substituiertes C₁-C₁₂-Alkyl, oder
- C₆-C₁₂-Aryl, C₇-C₁₄-Aralkyl, einen fünf- oder sechsgliedrigen Heteroaryl- Ring mit ein oder zwei Sauerstoff- und/oder Stickstoff- und/oder Schwefelatomen bedeutet, wobei die Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Amino, C₁-C₆-Alkyl-amino oder C₁-C₆-Dialkylamino substituiert sein können,

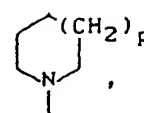
oder wobei

R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe





oder



bilden,
worin

p - eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

n - eine Zahl von 1 bis 10 bedeutet
und deren Salze.

2. 1,3-Disubstituierte Pyrrolidine nach Anspruch 1 worin

A - für Phenyl oder einen monocyclischen fünf- oder sechsgliedrigen Hetarylrest, der ein oder zwei Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatome enthält, steht, an die gegebenenfalls ein bis drei aromatische, gesättigte oder ungesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen oder fünf- oder sechsgliedrige Heterocyclen mit einem oder zwei Stickstoffund/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelstomen kondensiert sind, wobei dieser Rest gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₁-C₆-Alkenyloxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Cyano, Phenyl, Benzyl, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy oder einen Rest der Formel -CO-NYZ, -NH-OS₂-Y', -SO₂-NYZ oder -NH-CO-Y substituiert ist,

wobei

Y,Z gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, oder C₁-C₆-Alkyl stehen und

Y' für C₁-C₆-Alkyl oder Aryl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen steht,

und im Fall von Stickstoffheterocyclen gegebenenfalls als N-Oxid vorliegt,

X - für -CH₂-O-, -O-CH₂- oder -O- steht,

B - für Cyano oder eine Gruppe der Formel -COOR¹, CONR²R³, -SO₂NR²R³, -SO_mR⁴, NR⁵R⁶ oder -C≡C-CH₂-NR⁵R⁶ steht, wobei

R¹ - für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Phenyl steht,

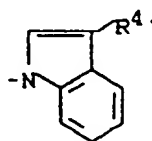
R² und R³ gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Phenyl stehen, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkoxy oder C₁-C₆-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

R⁴ - für C₁-C₆-Alkyl, oder

- für Phenyl steht, das bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, oder

- für eine Gruppe der Formel



steht, worin R⁴ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl bedeutet,

m - für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl stehen, wobei die Phenylreste durch Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können, oder

- für eine Gruppe der Formel -COR⁷ oder -SO₂R⁸ stehen,

worin

R⁷

- Wasserstoff bedeutet, oder

- ein Gruppe NHR⁸ bedeutet, oder

- C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy bedeutet, oder

- gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl,

Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Benzyloxy, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet,

R^8 - Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, oder
- gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder C_1 - C_6 -Alkoxy-carbonyl substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl bedeutet, oder

- gegebenenfalls durch C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Naphthyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyrimidyl, Pyridyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet, oder

- eine Gruppe NR^2R^3 bedeutet,
wobei

R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben, und

R^9
- gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor oder Brom substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl bedeutet,
oder

- gegebenenfalls durch C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet,

oder

R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe

25

30

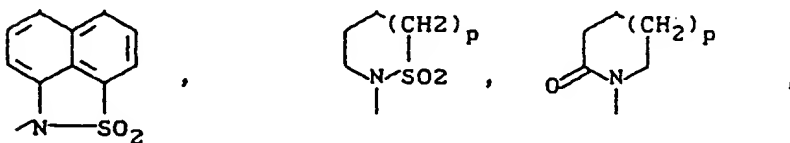
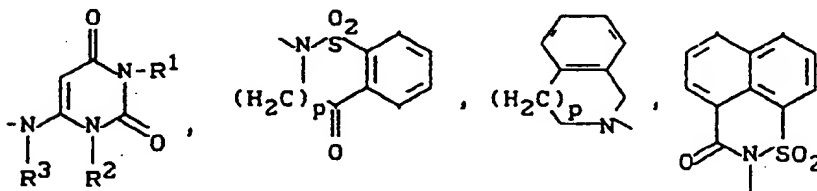
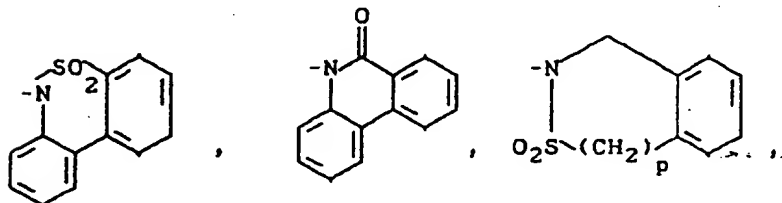
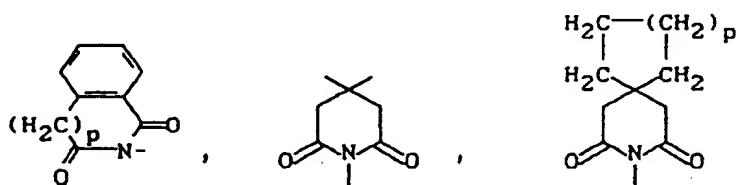
35

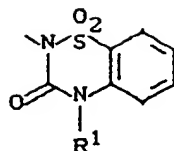
40

45

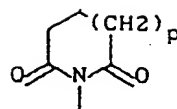
50

55





oder



bilden,

worin

P - eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben und

n - eine Zahl 1 bis 8 bedeutet,

und deren Salze.

3. 1,3-Disubstituierte Pyrrolidine nach Anspruch 1 wobei

A - für gegebenenfalls gleich oder verschieden durch C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-carbonyl, C₁-C₈-Alkenyloxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Cyano, Phenyl, Benzyl, Sulfonylamino, Sulfamoyl (C₁ bis C₈), Carbamoyl, Carbonylamino, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, substituiertes Phenyl oder Naphthyl, Furan, Thiophen, Isoxazol, Pyridin, Pyrimidin, Indol, Indazol, Benzofuran, Benzisoxazol, Chinolin, Isochinolin, Tetralin, Inden, Chroman, Dihydrobenzodioxin, Dihydroindol, Tetrahydrochinolin oder Dihydrobenzofuran steht,

X - für -O-CH₂-, -CH₂-O- oder -O- steht,

B - für Cyano, oder

- eine Gruppe der Formel -CONR²R³, -NR⁵R⁶, -SOₘR⁴, -C≡C-CH₂-NR⁵R⁶, -SO₂NR²R³,

COOR¹ steht, wobei

R¹ - Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Phenyl bedeutet,

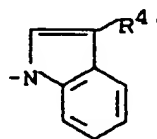
R² und R³ gleich oder verschieden sind und

- Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl bedeuten oder Phenyl bedeuten, das durch Methoxycarbonyl substituiert sein kann

R⁴

- für Methyl oder Ethyl steht oder

- für eine Gruppe der Formel



steht, worin R⁴ Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind, und

- Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, oder

- gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, oder

- eine Gruppe -COR⁷ oder -SO₂R⁸ bedeuten,

worin

R⁷

- für eine Gruppe NHR⁹ steht, oder

- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, tert-Butoxy oder

- für gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor substituiertes Phenyl, Benzyl,

Benzoyloxy, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl steht,

R⁸

- für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl,

Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl oder tert-Butoxycarbonyl, substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder Isobutyl steht, oder

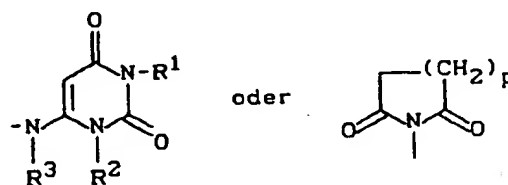
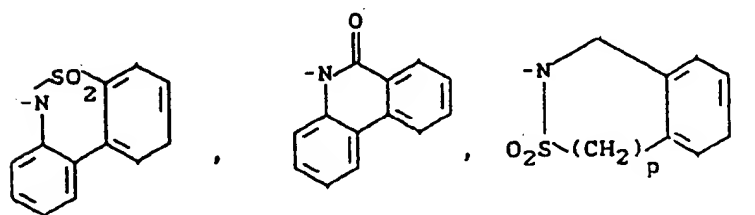
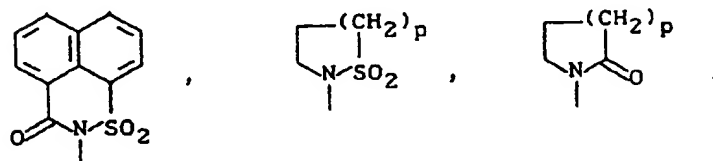
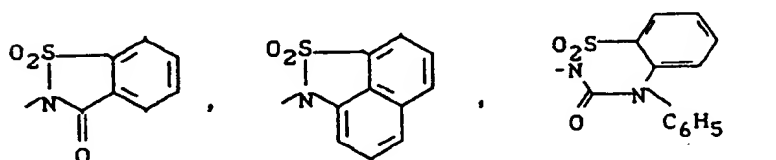
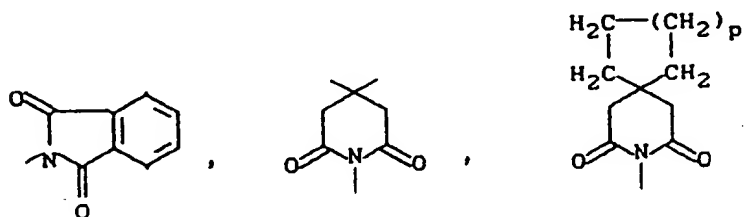
- für gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Nitro sub-

stituiertes Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl steht, oder

- für eine Gruppe NR²R³ steht, wobei

R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,
R⁹

- gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl bedeutet, oder
 - Phenyl bedeutet, das durch Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy substituiert sein kann, oder
- R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe



bilden, worin

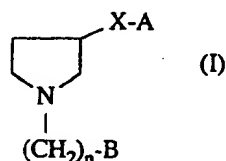
p - eine Zahl 1 oder 2 bedeutet

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben und

n - eine Zahl 1 bis 6 bedeutet

und deren Salze.

4. 1,3-Disubstituierte Pyrrolidine nach den Ansprüchen 1 bis 3, zur therapeutischen Behandlung.
5. Verfahren zur Herstellung von 1,3-disubstituierten Pyrrolidinen der allgemeinen Formel



worin

A für Phenyl oder ein monocyclischer fünf- oder sechsgliedriger Hetarylrest, der ein oder zwei Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatome enthält, steht, an die gegebenenfalls ein bis drei aromatische gesättigte oder ungesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen oder fünf- oder sechs-gliedrige Heterocyden mit einem oder zwei Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen kondensiert sind, wobei dieser Rest gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₁-C₆-Alkenyloxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Cyano, Phenyl, Benzyl, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy oder einen Rest der Formel -CO-NYZ, -NH-SO₂-Y', -SO₂-NYZ oder -NH-CO-Y substituiert ist, wobei

Y,Z gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen, und

Y' für C₁-C₆-Alkyl oder Aryl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen steht,

und im Fall von Stickstoffheterocyden gegebenenfalls als N-Oxid vorliegt,

X - für -CH₂-O-, O-CH₂- oder -O- steht,

B - für Cyano oder eine Gruppe der Formel -COOR¹, CONR²R³, -SO₂NR²R³, -SO_mR⁴, NR⁵R⁶ oder -C≡C-CH₂-NR⁵R⁶ steht, wobei

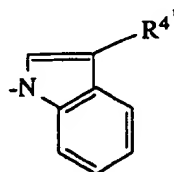
R¹ - für Wasserstoff, C₁-C₁₁-Alkyl, C₆-C₈-Cycloalkyl, C₂-C₁₂-Alkenyl, C₆-C₁₂-Aryl oder C₇-C₁₄-Aralkyl steht,

R₂ und R₃ gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, C₆-C₈-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Aryl oder C₇-C₁₄-Aralkyl stehen, wobei die Arylreste durch Halogen, C₁-C₆-Alkoxy oder C₁-C₆-Alkoxycarbonyl substituiert sein können,

R⁴ - für C₁-C₁₂-Alkyl, C₆-C₈-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Aryl oder C₇-C₁₄-Aralkyl steht, wobei die Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können, oder

- für eine Gruppe der Formel



steht,

worin R⁴ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl bedeutet

m - für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, C₆-C₈-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Aryl oder C₇-C₁₄-Aralkyl stehen, wobei die Arylreste durch Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können, oder

- für eine Gruppe der Formel -COR⁷ oder -SO₂R⁸ stehen,

worin

R⁷

- Wasserstoff oder

- eine Gruppe NHR⁹ oder

- C₁-C₁₁-Alkyl, C₆-C₈-Cycloalkyl oder C₁-C₁₂-Alkoxy, oder

- C₆-C₁₂-Aryl, C₆-C₁₂-Aryloxy, C₇-C₁₄-Aralkyl, C₆-C₁₂-Aralkoxy oder einen fünf- oder sechsgliedrigen Heteroaryl-Ring mit ein oder zwei Sauerstoff- und/oder Stickstoff- und/oder Schwefelatomen bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, C₁-C₆-Alkyl-amino oder C₁-C₆-Dialkyl-amino substituiert sein können,

R⁸

- C₆-C₈-Cycloalkyl, oder
- C₁-C₁₂-Alkyl, das durch Cyano, Halogen, C₁-C₁₂-Alkoxy oder C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann, oder

- C₆-C₁₂-Aryl, C₇-C₁₄-Aralkyl oder einen fünf- oder sechsgliedrigen Heteroaryl-Ring mit ein oder zwei Sauerstoff- und/oder Stickstoff- und/oder Schwefelatomen bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Amino, C₁-C₆-Alkyl-amino oder C₁-C₆-Dialkyl-amino substituiert sein können, oder

- eine Gruppe NR²R³ bedeutet, wobei

R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben und

R⁹

- Wasserstoff, oder

- C₆-C₈-Cycloalkyl, oder

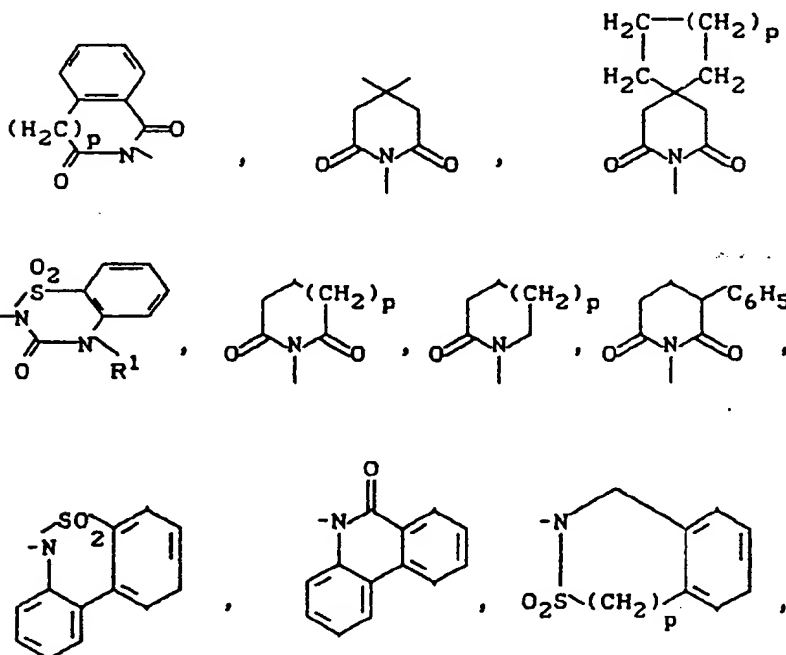
- gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor oder Brom substituiertes C₁-C₁₂-Alkyl,

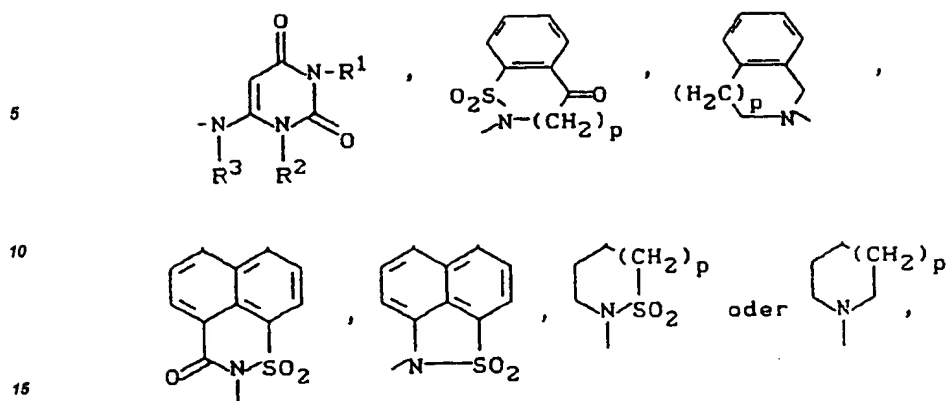
oder

- C₆-C₁₂-Aryl, C₇-C₁₄-Aralkyl, einen fünf- oder sechsgliedrigen Heteroaryl-Ring mit ein oder zwei Sauerstoff- und/oder Stickstoff- und/oder Schwefelatomen bedeutet, wobei die Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Amino, substituiert sein können,

oder wobei

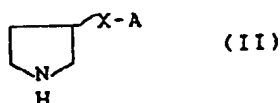
R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe





bilden,
worin

p - eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,
n - eine Zahl von 1 bis 10 bedeutet
und deren Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man
3-substituierte Pyrrolidine der allgemeinen Formel (II)



30

in welcher A und X die oben angegebene Bedeutung besitzen,
oder ihre Salze
in einer ersten Stufe mit Alkylderivaten der allgemeinen Formel (III)



worin

n - die oben angegebene Bedeutung hat,
B' dem Bedeutungsumfang von B entspricht, wobei jedoch R⁵ und R⁶ nicht gleichzeitig für Wasserstoff oder gleichzeitig für Wasserstoff und Alkyl oder Aryl stehen,
R - für Chlor, Brom, Jod, Methylsulfonyloxy, Phenylsulfonyloxy, Toluylsulfonyloxy, Trifluoracetoxy oder Trifluormethylsulfonyloxy steht,

40

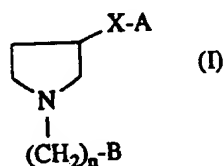
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen, umgesetzt,
dann gegebenenfalls funktionelle Gruppen durch Reduktion, Oxidation, Hydrolyse oder Umsetzung mit nucleophilen oder elektrophilen Reagentien in andere funktionelle Gruppen überführt und dann, im Fall der Herstellung der Salze, gegebenenfalls mit der entsprechenden Säure umgesetzt.

45

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung im Temperaturbereich von -20°C bis + 150°C durchführt.

50

7. Verfahren zur Herstellung von 1,3-disubstituierten Pyrrolidinen der allgemeinen Formel



worin

A für Phenyl oder ein monocyclischer fünf- oder sechsgliedriger Hetarylrest, der ein oder zwei Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatome enthält, steht, an die gegebenenfalls ein bis drei aromatische gesättigte oder ungesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen oder fünf- oder sechs-gliedrige Heterocyden mit einem oder zwei Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen kondensiert sind, wobei dieser Rest gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-carbonyl, C₁-C₈-Alkenyloxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Cyano, Phenyl, Benzyl, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy oder einen Rest der Formel -CO-NYZ, -NH-SO₂-Y', -SO₂-NYZ oder -NH-CO-Y substituiert ist, wobei

Y, Z gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl stehen, und

Y' für C₁-C₈-Alkyl oder Aryl mit 6 bis 12

Kohlenstoffatomen steht,

und im Fall von Stickstoffheterocyden gegebenenfalls als N-Oxid vorliegt,

X - für -CH₂-O-, O-CH₂- oder -O- steht,

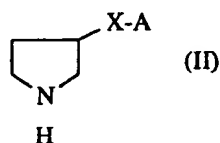
und

B - für Cyano oder eine Gruppe der Formel -SO₂NR²R³ oder -SO_mR⁴ bedeutet,

wobei

R², R³, R⁴ und m die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat

dadurch gekennzeichnet, daß man 3-substituierte Pyrrolidine der allgemeinen Formel (II)



worin

A und X die obengenannte Bedeutung haben mit Acrylnitril oder einer Verbindung der Formel CH₂=CH-SO₂NR²R³ oder -CH₂=CH₂-SO_mR⁴ in Gegenwart von Katalysatoren umgesetzt.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung im Temperaturbereich von + 50°C bis + 150°C durchführt.

9. Arzneimittel, enthaltend 1,3-disubstituierte Pyrrolidine nach den Ansprüchen 1 - 3.

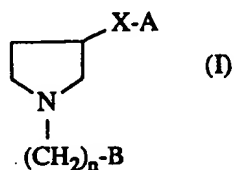
10. Arzneimittel nach Anspruch 9, enthaltend 0,5 bis 90 Gew.-% an 1,3-disubstituierten Pyrrolidinen, bezogen auf die Gesamtmischung.

11. Verwendung von 1,3-disubstituierten Pyrrolidinen nach den Ansprüchen 1 - 3 zur Herstellung von Arzneimitteln.

12. Verwendung nach Anspruch 12, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat : ES

1. Verfahren zur Herstellung von 1,3-disubstituierten Pyrrolidinen der allgemeinen Formel



worin

A für Phenyl oder ein monocyclischer fünf- oder sechsgliedriger Hetarylrest, der ein oder zwei Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatome enthält, steht, an die gegebenenfalls ein bis drei aromatische gesättigte oder ungesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen oder fünf- oder sechs-gliedrige Heterocyden mit einem oder zwei Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen kondensiert sind, wobei dieser Rest gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₁-C₆-Alkenyloxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Cyano, Phenyl, Benzyl, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluor- methoxy oder einen Rest der Formel -CO-NYZ, -NH-SO₂-Y', -SO₂-NYZ oder -NH-CO-Y substituiert ist, wobei

Y, Z gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen, und

Y' für C₁-C₆-Alkyl oder Aryl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen steht,

und im Fall von Stickstoffheterocyden gegebenenfalls als N-Oxid vorliegt,

X - für -CH₂-O-, O-CH₂- oder -O- steht,

B - für Cyano oder eine Gruppe der Formel -COOR¹, CONR²R³, -SO₂NR²R³, -SO_mR⁴, NR⁵R⁶ oder

-C≡C-CH₂-NR⁵R⁶ steht, wobei

R¹ - für Wasserstoff, C₁-C₁₁-Alkyl, C₆-C₈-Cycloalkyl, C₂-C₁₂-Alkenyl, C₆-C₁₂-Aryl oder C₇-C₁₄-Aralkyl steht,

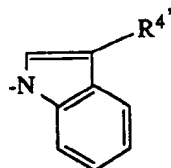
R₂ und R₃ gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, C₆-C₈-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Aryl oder C₇-C₁₄-Aralkyl stehen,

wobei die Arylreste durch Halogen, C₁-C₆-Alkoxy oder C₁-C₆-Alkoxycarbonyl substituiert sein können,

R⁴ - für C₁-C₁₂-Alkyl, C₆-C₈-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Aryl oder C₇-C₁₄-Aralkyl steht, wobei die Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können, oder

- für eine Gruppe der Formel



steht,

worin R⁴ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl bedeutet

m - für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, C₆-C₈-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Aryl oder C₇-C₁₄-Aralkyl stehen,

wobei die Arylreste durch Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können, oder

- für eine Gruppe der Formel -COR⁷ oder -SO₂R⁸ stehen,

worin

R⁷ - Wasserstoff oder

- eine Gruppe NHR⁹ oder

- C₁-C₁₁-Alkyl, C₆-C₈-Cycloalkyl oder C₁-C₁₂-Alkoxy, oder

- C₆-C₁₂-Aryl, C₆-C₁₂-Aryloxy, C₇-C₁₄-Aralkyl, C₆-C₁₂-Aralkoxy oder einen fünf- oder sechsgliedrigen Heteroaryl-Ring mit ein oder zwei Sauerstoff- und/oder Stickstoff- und/oder Schwefelatomen bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, C₁-C₆-Alkyl-amino oder C₁-C₆-Dialkyl-amino substituiert sein können,

R⁸ - C₆-C₈-Cycloalkyl, oder

- C₁-C₁₂-Alkyl, das durch Cyano, Halogen, C₁-C₁₂-Alkoxy oder C₁-C₁₂-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, oder

- C₆-C₁₂-Aryl, C₇-C₁₄-Aralkyl oder einen fünf- oder sechsgliedrigen Heteroaryl-Ring mit ein oder zwei Sauerstoff- und/oder Stickstoff und/oder Schwefelatomen bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Amino, C₁-C₆-Alkyl-amino oder C₁-C₆-Dialkyl-amino substituiert sein können, oder

- eine Gruppe NR^2R^3 bedeutet, wobei
 R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben und
 R^3 - Wasserstoff, oder

5 - C_6 - C_8 -Cycloalkyl, oder
 - gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor oder Brom substituiertes C_1 - C_{12} -Alkyl, oder
 - C_6 - C_{12} -Aryl, C_7 - C_{14} -Aralkyl, einen fünf- oder sechsgliedrigen Heteroaryl-Ring mit ein oder
 zwei Sauerstoffund/oder Stickstoff- und/oder Schwefelatomen bedeutet, wobei die Arylreste bis zu 3-
 fach gleich oder verschieden durch C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluor-
 10 methyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Amino, C_1 - C_6 -Alkyl-amino oder C_1 - C_6 -Dialkylamino
 substituiert sein können,

oder wobei

R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe

15

20

25

30

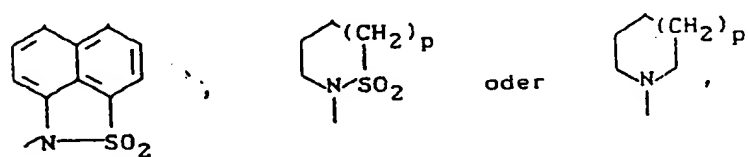
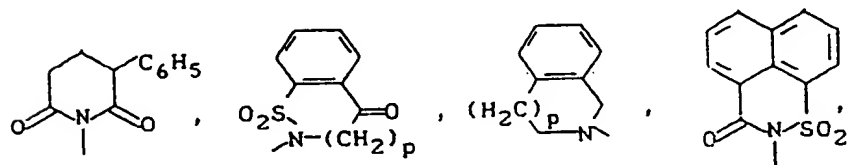
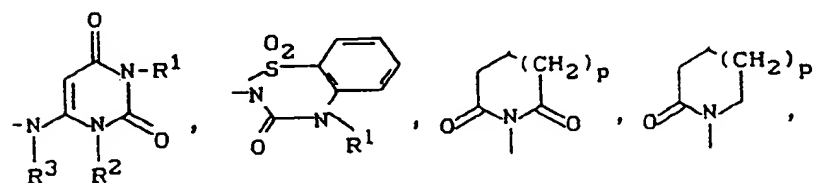
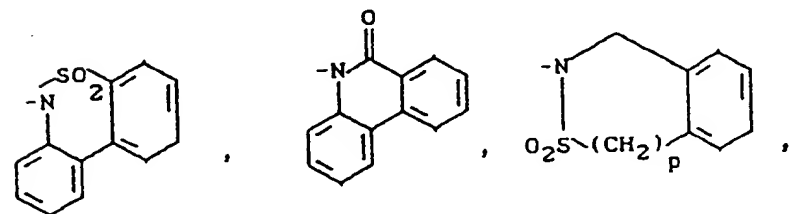
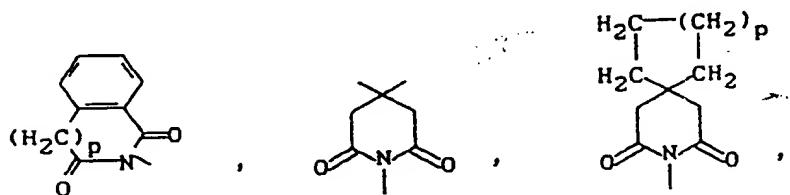
35

40

45

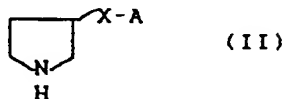
50

55



bilden,
 worin

p - eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
 R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,
 n - eine Zahl von 1 bis 10 bedeutet
 und deren Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man
 3-substituierte Pyrrolidine der allgemeinen Formel (II)



in welcher A und X die oben angegebene Bedeutung besitzen,
 oder ihre Salze

in einer ersten Stufe mit Alkylderivaten der allgemeinen Formel (III)

$$R-(CH_2)_n-B' \quad (III)$$

worin

n - die oben angegebene Bedeutung hat,

B' dem Bedeutungsumfang von B entspricht, wobei jedoch R⁵ und R⁶ nicht gleichzeitig für Wasserstoff oder gleichzeitig für Wasserstoff und Alkyl oder Aryl stehen,

R - für Chlor, Brom, Jod, Methylsulfonyloxy, Phenylsulfonyloxy, Tolylsulfonyloxy, Trifluoracetoxy oder Trifluormethylsulfonyloxy steht,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen, umgesetzt,

dann gegebenenfalls funktionelle Gruppen durch Reduktion, Oxidation, Hydrolyse oder Umsetzung mit nucleophilen oder elektrophilen Reagentien in andere funktionelle Gruppen überführt und dann, im Fall der Herstellung der Salze, gegebenenfalls mit der entsprechenden Säure umgesetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

A - für Phenyl oder einen monocyclischen fünf- oder sechsgliedrigen Hetarylrest, der ein oder zwei Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatome enthält, steht, an die gegebenenfalls ein bis drei aromatische, gesättigte oder ungesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen oder fünf- oder sechsgliedrige Heterocyclen mit einem oder zwei Stickstoffund/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelstomen kondensiert sind, wobei dieser Rest gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, C₁-C₆-Alkenyloxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Cyano, Phenyl, Benzyl, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy oder einen Rest der Formel -CO-NYZ, -NH-OS₂-Y', -SO₂-NYZ oder -NH-CO-Y substituiert ist,

wobei

Y,Z gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, oder C₁-C₆-Alkyl stehen und

Y' für C₁-C₆-Alkyl oder Aryl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen,

und im Fall von Stickstoffheterocyclen gegebenenfalls als N-Oxid vorliegt,

X - für -CH₂-O-, -O-CH₂- oder -O- steht,

B - für Cyano oder eine Gruppe der Formel -COOR¹, CONR²R³, -SO₂NR²R³, -SO_mR⁴, NR⁵R⁶ oder -C≡C-CH₂-NR⁵R⁶ steht, wobei

R¹ - für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Phenyl steht,

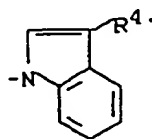
R² und R³ gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Phenyl stehen, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkoxy oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann,

R⁴ - für C₁-C₆-Alkyl, oder

- für Phenyl steht, das bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, oder

- für eine Gruppe der Formel



steht, worin R^4 Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl bedeutet,

m - für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl stehen, wobei die Phenylreste durch Fluor, Chlor, Brom, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können, oder
- für eine Gruppe der Formel $-COR^7$ oder $-SO_2R^8$ stehen,

worin

R^7 - Wasserstoff bedeutet, oder

- eine Gruppe NHR^9 bedeutet, oder

- C_1-C_6 -Alkyl oder C_1-C_6 -Alkoxy bedeutet, oder

- gegebenenfalls durch C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Benzyl, Thienyl, furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet,

R^8 - Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, oder

- gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder C_1-C_6 -Alkoxy-carbonyl substituiertes C_1-C_6 -Alkyl bedeutet, oder

- gegebenenfalls durch C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Naphthyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyrimidyl, Pyridyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet, oder

- eine Gruppe NR^2R^3 bedeutet,

wobei

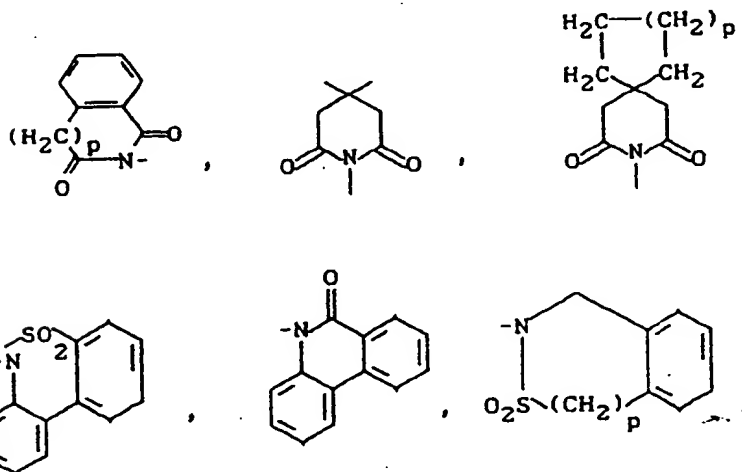
R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben, und

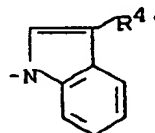
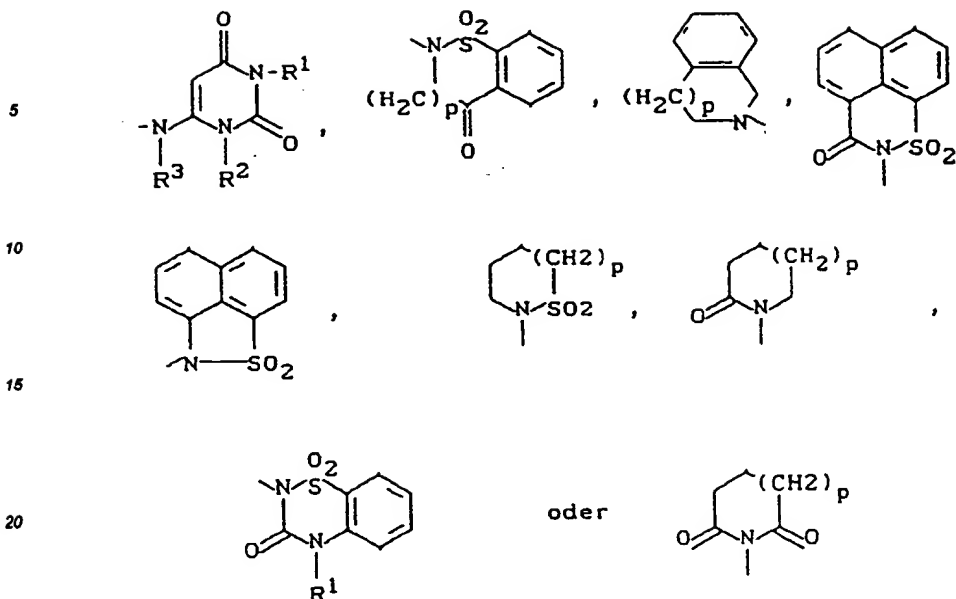
R^9 - gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor oder Brom substituiertes C_1-C_6 -Alkyl bedeutet, oder

- gegebenenfalls durch C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet,

oder

R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe





- gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, oder
- eine Gruppe $-\text{COR}^7$ oder $-\text{SO}_2\text{R}^8$ bedeuten, worin

 R^7

- für eine Gruppe NHR^9 steht, oder
- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy oder
- für gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor substituiertes Phenyl, Benzyl, Benzyloxy, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl steht,

 R^8

- für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl oder tert.-Butoxycarbonyl, substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder Isobutyl steht, oder
- für gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Nitro substituiertes Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl steht, oder
- für eine Gruppe NR^2R^3 steht, wobei

15

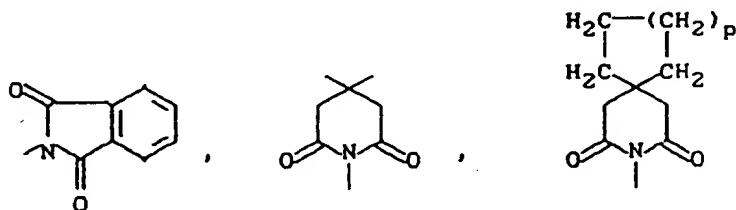
 R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben, R^9

- gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl bedeutet, oder
- Phenyl bedeutet, das durch Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy substituiert sein kann, oder

20

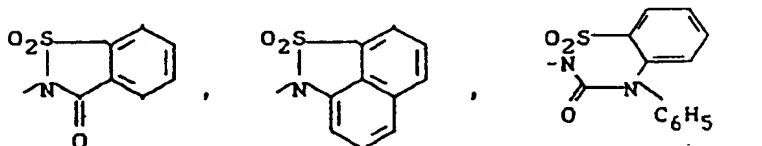
 R^5 und R^6 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe

25



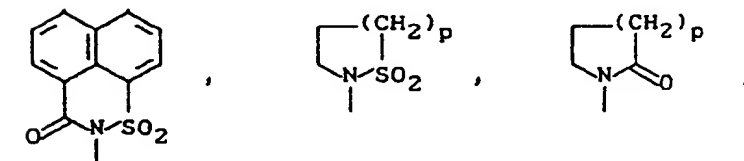
30

35



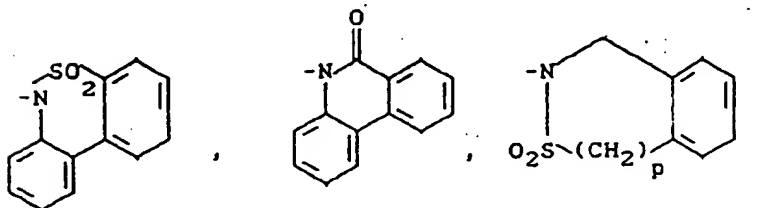
40

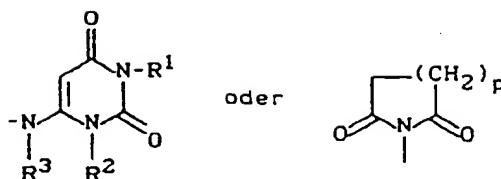
45



50

55





10 bilden, worin

p - eine Zahl 1 oder 2 bedeutet

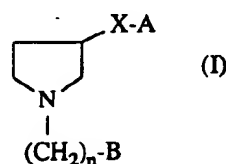
R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben und

n - eine Zahl 1 bis 6 bedeutet

und deren Salze.

- 15 4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in einem Temperaturbereich von -20°C bis +150°C arbeitet.

5. Verfahren zur Herstellung von 1,3-disubstituierten Pyrrolidinen der allgemeinen Formel



worin

30 A für Phenyl oder ein monocyclischer fünf- oder sechsgliedriger Hetarylrest, der ein oder zwei Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatome enthält, steht, an die gegebenenfalls ein bis drei aromatische gesättigte oder ungesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen oder fünf- oder sechs-gliedrige Heterocyden mit einem oder zwei Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen kondensiert sind, wobei dieser Rest gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, C₁-C₆-Alkenyloxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Cyano, Phenyl, Benzyl, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy oder einen Rest der Formel -CO-NYZ, -NH-SO₂-Y', -SO₂-NYZ oder -NH-CO-Y substituiert ist, wobei

Y, Z gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen, und

Y' für C₁-C₆-Alkyl oder Aryl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen steht,

und im Fall von Stickstoffheterocyden gegebenenfalls als N-Oxid vorliegt,

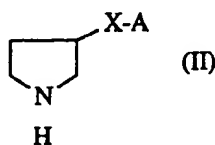
35 X - für -CH₂-O-, O-CH₂- oder -O- steht,

und

B - für Cyano oder eine Gruppe der Formel -SO₂NR²R³ oder -SO_mR⁴ bedeutet, wobei

R², R³, R⁴ und m die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat

45 dadurch gekennzeichnet, daß man 3-substituierte Pyrrolidine der allgemeinen Formel (II)



worin

55 A und X die obengenannte Bedeutung haben mit Acrylnitril oder einer Verbindung der Formel CH₂=CH-SO₂NR²R³ oder -CH₂=CH₂-SO_mR⁴ in Gegenwart von Katalysatoren umgesetzt.

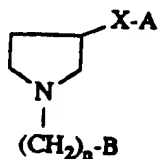
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in einem Temperaturbe-

reich von +50°C bis + 150°C durchführt.

Claims

Claims for the following Contracting States : AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, NL, SE

1. 1,3-Disubstituted pyrrolidines of the general formula



(I)

wherein

A represents phenyl or a monocyclic five- or six-membered hetaryl radical which contains one or two nitrogen and/or oxygen and/or sulphur atoms, onto which are optionally fused one to three aromatic saturated or unsaturated cyclic hydrocarbons having 5 to 8 carbon atoms or five- or six-membered heterocycles having one or two nitrogen and/or oxygen and/or sulphur atoms, where this radical is optionally monosubstituted or disubstituted by C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkoxycarbonyl, C₁-C₆-alkenyloxy, acyloxy, benzoyloxy, cyano, phenyl, benzyl, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or a radical of the formula -CO-NYZ, -NH-SO₂-Y', -SO₂-NYZ or -NH-CO-Y, where

Y and Z are identical or different and represent hydrogen or C₁-C₆-alkyl, and

Y' represents C₁-C₆-alkyl or aryl having 6 to 12 carbon atoms,

and in the case of nitrogen heterocycles is optionally present as the N-oxide,

X - represents -CH₂-O-, -O-CH₂- or -O-,

B - represents cyano or a group of the formula -COOR¹, CONR²R³, -SO₂NR²R³, -SO_mR⁴, NR⁵R⁶ or -C≡C-CH₂-NR⁵R⁶, where

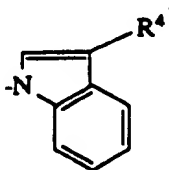
R¹ - represents hydrogen, C₁-C₁₁-alkyl, C₆-C₈-cycloalkyl, C₂-C₁₂-alkenyl, C₆-C₁₂-aryl or C₇-C₁₄-aralkyl,

R² and R³ are identical or different and

- represent hydrogen, C₁-C₁₂-alkyl, C₆-C₈-cycloalkyl, C₆-C₁₂-aryl or C₇-C₁₄-aralkyl, where the aryl radicals can be substituted by halogen, C₁-C₆-alkoxy or C₁-C₆-alkoxycarbonyl,

R⁴ - represents C₁-C₁₂-alkyl, C₆-C₈-cycloalkyl, C₆-C₁₂-aryl or C₇-C₁₄-aralkyl, where the aryl radicals can be monosubstituted, disubstituted or tri, substituted by identical or different substituents from the series comprising halogen, cyano, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, trifluoromethyl and trifluoromethoxy, or

- represents a group of the formula



wherein R⁴' denotes hydrogen or C₁-C₆-alkyl

m - represents a number 0, 1 or 2,

R⁵ and R⁶ are identical or different and

- represent hydrogen, C₁-C₁₂-alkyl, C₆-C₈-cycloalkyl, C₆-C₁₂-aryl or C₇-C₁₄-aralkyl, where the aryl radicals can be substituted by halogen, cyano, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy or trifluoromethyl, or

- represent a group of the formula -COR⁷ or -SO₂R⁸, wherein

R⁷ - denotes hydrogen or

- a group NHR⁹ or

- C₁-C₁₁-alkyl, C₆-C₈-cycloalkyl or C₁-C₁₂-alkoxy, or

- C₆-C₁₂-aryl, C₆-C₁₂-aryloxy, C₇-C₁₄-aralkyl, C₆-C₁₂-aralkoxy or a five- or six-membered heteroaryl ring having one or two oxygen and/or nitrogen and/or sulphur atoms, where the radicals mentioned can be monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by identical or different substituents from the series comprising C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkylthio, halogen, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, amino, C₁-C₆-alkyl-amino and C₁-C₆-dialkyl-amino

R⁸ - denotes C₆-C₈-cycloalkyl, or

- C₁-C₁₂-alkyl which can be substituted by cyano, halogen, C₁-C₁₂-alkoxy or C₁-C₁₂-alkoxy-carbonyl, or

- C₆-C₁₂-aryl, C₇-C₁₄-aralkyl or a five- or six-membered heteroaryl ring having one or two oxygen and/or nitrogen and/or sulphur atoms, where the radicals mentioned can be monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by identical or different substituents from the series comprising C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkylthio, halogen, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, amino, C₁-C₆-alkyl-amino and C₁-C₆-dialkyl-amino or

- denotes a group NR²R³, where

R² and R³ have the abovementioned meaning and

R⁹ - denotes hydrogen, or

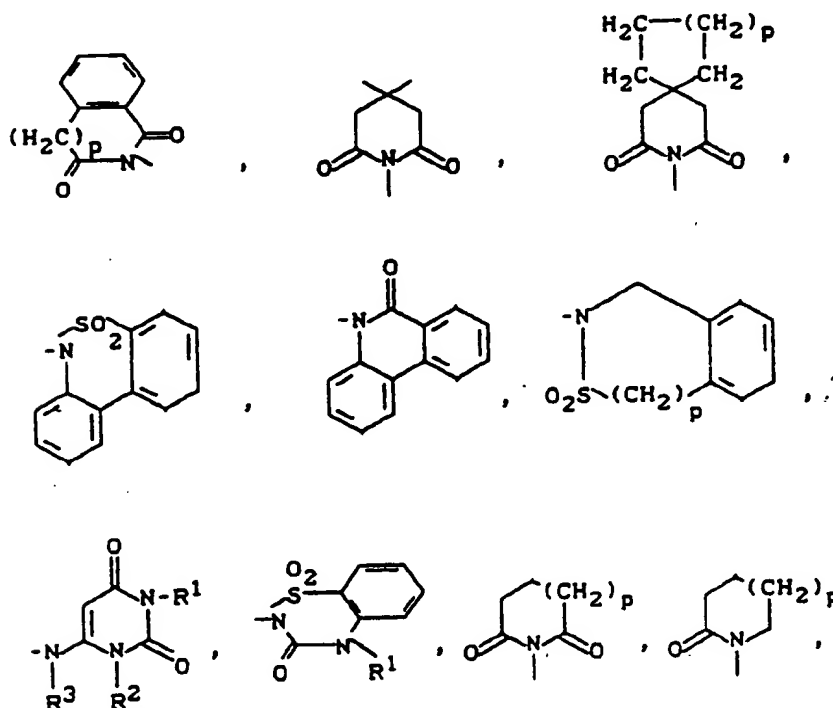
- C₆-C₈-cycloalkyl, or

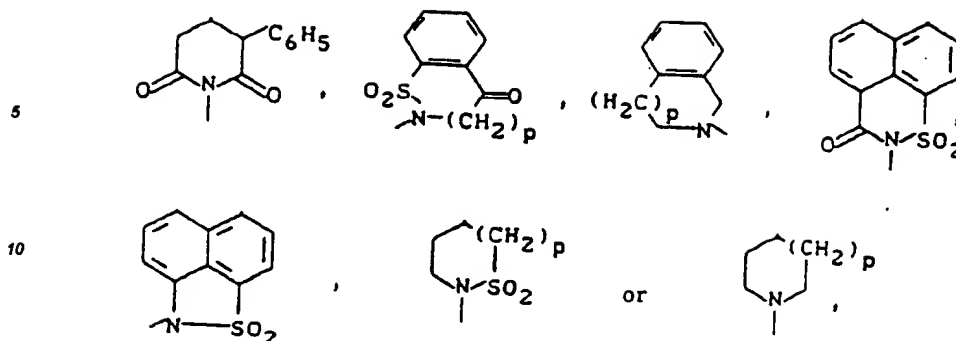
- C₁-C₁₂-alkyl optionally substituted by cyano, fluorine, chlorine or bromine, or

- C₆-C₁₂-aryl, C₇-C₁₄-aralkyl or a five- or six-membered heteroaryl ring having one or two oxygen and/or nitrogen and/or sulphur atoms, where the aryl radicals can be monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by identical or different substituents from the series comprising C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkylthio, halogen, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, amino, C₁-C₆-alkyl-amino and C₁-C₆-dialkyl-amino,

or where

R⁵ and R⁶, together with the nitrogen atom, form a ring from the series comprising





wherein

p - denotes a number 0, 1 or 2,

R¹, R² and R³ have the abovementioned meaning,

n - denotes a number from 1 to 10

and their salts.

2. 1,3-Disubstituted pyrrolidines according to Claim 1, wherein

A - represents phenyl or a monocyclic five- or six-membered hetaryl radical which contains one or two nitrogen and/or oxygen and/or sulphur atoms, onto which one to three aromatic, saturated or unsaturated cyclic hydrocarbons having 5 to 8 carbon atoms or five- or six-membered heterocycles having one or two nitrogen and/or oxygen and/or sulphur atoms are optionally fused, where this radical is optionally monosubstituted or disubstituted by C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkoxycarbonyl, C₁-C₆-alkenyl, acyloxy, benzoyloxy, cyano, phenyl, benzyl, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or a radical of the formula -CO-NYZ, -NH-SO₂-Y', -SO₂-NYZ or NH-CO-Y, where

Y and Z are identical or different and represent hydrogen or C₁-C₆-alkyl and

Y' represents C₁-C₆-alkyl or aryl having 6 to 12 carbon atoms,

and in the case of nitrogen heterocycles is optionally present as the N-oxide,

X - represents -CH₂-O-, -O-CH₂-, or -O-,

B - represents cyano or a group of the formula -COOR¹, CONR²R³, -SO₂NR²R³, -SO_mR⁴, NR⁵R⁶ or -C≡C-CH₂-NR⁵R⁶, where

R¹ - represents hydrogen, C₁-C₆-alkyl or phenyl,

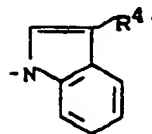
R² and R³ are identical or different and

- represent hydrogen, C₁-C₆-alkyl or phenyl which, in turn, can be substituted by fluorine, chlorine, bromine, C₁-C₆-alkoxy or C₁-C₆-alkoxycarbonyl,

R⁴ - represents C₁-C₆-alkyl, or

- represents phenyl which can be monosubstituted or disubstituted by identical or different substituents from the series comprising fluorine, chlorine, bromine, C₁-C₆-alkyl and C₁-C₆-alkoxy, or

- represents a group of the formula



wherein R⁴ denotes hydrogen or C₁-C₆-alkyl,

m - represents a number 0, 1 or 2,

R⁵ and R⁶ are identical or different and

- represent hydrogen, C₁-C₆-alkyl, phenyl or benzyl, where the phenyl radicals can be substituted by fluorine, chlorine, bromine, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy or trifluoromethyl, or

- represents a group of the formula -COR⁷ or -SO₂R⁸,

wherein

R⁷ - denotes hydrogen, or

- denotes a group NHR⁸, or
- denotes C₁-C₆-alkyl or C₁-C₆-alkoxy, or
- phenyl, benzyl, benzyloxy, thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, quinolyl, isoquinolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl or isothiazolyl optionally substituted by C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, dimethylamino or diethylamino,

5 R⁸ - denotes cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, or

- C₁-C₆-alkyl which is optionally substituted by cyano, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl or C₁-C₆-alkoxycarbonyl, or

10 - denotes phenyl, naphthyl, benzyl, thienyl, furyl, pyrimidyl, pyridyl, quinolyl, isoquinolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl or isothiazolyl optionally substituted by C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, fluorine, chlorine, bromine, nitro, trifluoromethyl, dimethylamino or diethylamino, or

- denotes a group NR²R³, where

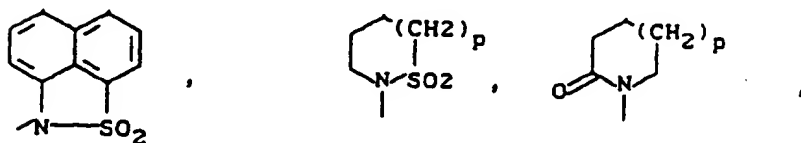
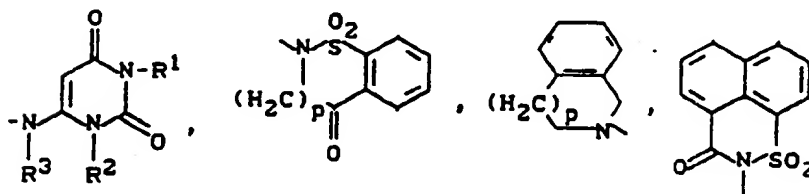
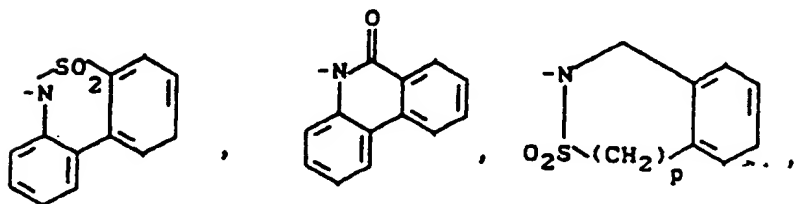
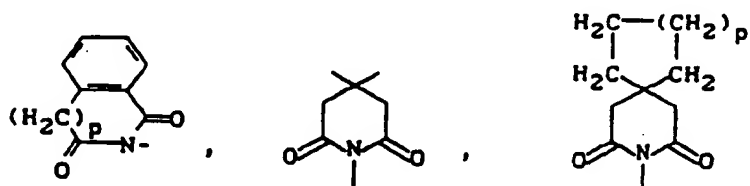
R² and R³ have the abovementioned meaning, and

15 R⁹ - denotes C₁-C₆-alkyl which is optionally substituted by cyano, fluorine, chlorine or bromine, or

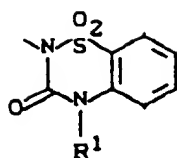
- denotes phenyl, benzyl, thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, quinolyl, isoquinolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl or isothiazolyl optionally substituted by C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, dimethylamino or diethylamino,

or

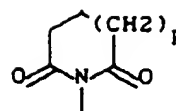
20 R⁵ and R⁶, together with the nitrogen atom, form a ring from the series comprising



50



or



wherein

p - denotes a number 0, 1 or 2,

R¹, R² and R³ have the abovementioned meaning, and

n - denotes a number from 1 to 8,

and their salts.

3. 1,3-Disubstituted pyrrolidines according to Claim 1, where

A - represents phenyl or naphthyl optionally substituted by identical or different substituents from the series comprising C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-carbonyl, C₁-C₈-alkenyloxy, acyloxy, benzoyloxy, cyano, phenyl, benzyl, sulphonylamino, sulphamoyl (C₁ to C₈), carbamoyl, carbonylamino, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, trifluoromethoxy and difluoromethoxy, furan, thiophene, isoxazole, pyridine, pyrimidine, indole, indazole, benzofuran, benzisoxazole, quinoline, isoquinoline, tetralin, indene, chroman, dihydrobenzodioxin, dihydroindole, tetrahydroquinoline or dihydrobenzofuran,

X - represents -O-CH₂-, -CH₂-O- or -O-,

B - represents cyano, or

- a group of the formula -CONR²R³, -NR⁵R⁶, -SO_mR⁴, -C≡C-CH₂-NR⁵R⁶, -SO₂NR²R³ orCOOR¹,

where

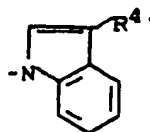
R¹ - denotes hydrogen, methyl, ethyl or phenyl,R² and R³ are identical or different and

- denote hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl or isobutyl or denote phenyl which

can be substituted by methoxycarbonyl

R⁴ - represents methyl or ethyl or

- represents a group of the formula

wherein R⁴, denotes hydrogen or methyl,R⁵ and R⁶ are identical or different, and

- denote hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl or isobutyl, or

- phenyl optionally substituted by fluorine, chlorine, methyl or methoxy, or

- denote a group -COR⁷ or -SO₂R⁸, whereinR⁷ - represents a group NHR⁹, or

- represents methyl, ethyl, propyl, isopropyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy,

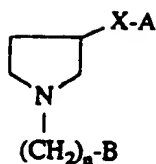
tert.butoxy or

- phenyl, benzyl, benzyloxy, thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, quinolyl or isoquinolyl optionally substituted by methyl, methoxy, fluorine or chlorine,

R⁸ - represents methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl or isobutyl optionally substituted by fluorine, chlorine, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl or tert.-butoxycarbonyl, or

- represents phenyl, naphthyl, thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, quinolyl or isoquinolyl optionally substituted by methyl, ethyl, propyl, isopropyl, methoxy, fluorine, chlorine or nitro, or

- represents a group NR²R³, whereR² and R³ have the abovementioned meaning,R⁹ - denotes methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, hexyl or isohexyl op-



(I)

wherein

A represents phenyl or a monocyclic five- or six-membered hetaryl radical which contains one or two nitrogen and/or oxygen and/or sulphur atoms, onto which are optionally fused one to three aromatic saturated or unsaturated cyclic hydrocarbons having 5 to 8 carbon atoms or five- or six-membered heterocycles having one or two nitrogen and/or oxygen and/or sulphur atoms, where this radical is optionally monosubstituted or disubstituted by C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxycarbonyl, C₁-C₈-alkenyloxy, acyloxy, benzoyloxy, cyano, phenyl, benzyl, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or a radical of the formula -CO-NYZ, -NH-SO₂-Y', -SO₂-NYZ or -NH-CO-Y, where

Y and Z are identical - or different and represent hydrogen or C₁-C₈-alkyl, and

Y' represents C₁-C₈-alkyl or aryl having 6 to 12 carbon atoms,

and in the case of nitrogen heterocycles is optionally present as the N-oxide,

X - represents -CH₂-O-, O-CH₂- or -O-,

B - represents cyano or a group of the formula -COOR¹, CONR²R³, -SO₂NR²R³, -SO_mR⁴, NR⁵R⁶ or -C≡C-CH₂-NR⁵R⁶, where

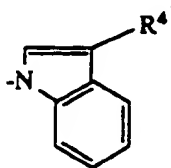
R¹ - represents hydrogen, C₁-C₁₁-alkyl, C₅-C₈-cycloalkyl, C₂-C₁₂-alkenyl, C₆-C₁₂-aryl or C₇-C₁₄-aralkyl,

R² and R³ are identical or different and

- represent hydrogen, C₁-C₁₂-alkyl, C₅-C₈-cycloalkyl, C₆-C₁₂-aryl or C₇-C₁₄-aralkyl, where the aryl radicals can be substituted by halogen, C₁-C₈-alkoxy or C₁-C₈-alkoxycarbonyl,

R⁴ - represents C₁-C₁₂-alkyl, C₅-C₈-cycloalkyl, C₆-C₁₂-aryl or C₇-C₁₄-aralkyl, where the aryl radicals can be monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by identical or different substituents from the series comprising halogen, cyano, C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy, trifluoromethyl and trifluoromethoxy, or

- represents a group of the formula



wherein R⁴' denotes hydrogen or C₁-C₈-alkyl

m - represents a number 0, 1 or 2,

R⁵ and R⁶ are identical or different and

- represent hydrogen, C₁-C₁₂-alkyl, C₅-C₈-cycloalkyl, C₆-C₁₂-aryl or C₇-C₁₄-aralkyl, where the aryl radicals can be substituted by halogen, cyano, C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy or trifluoromethyl, or

- represent a group of the formula -COR⁷ or -SO₂R⁸, wherein

R⁷ - denotes hydrogen or

- a group NHR⁹ or

- C₁-C₁₁-alkyl, C₅-C₈-cycloalkyl or C₁-C₁₂-alkoxy, or

- C₆-C₁₂-aryl, C₆-C₁₂-aryloxy, C₇-C₁₄-aralkyl, C₆-C₁₂-aralkoxy or a five- or six-membered heteroaryl ring having one or two oxygen and/or nitrogen and/or sulphur atoms, where the radicals mentioned can be monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by identical or different substituents from the series comprising C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkylthio, halogen, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, amino, C₁-C₈-alkyl-amino and C₁-C₈-dialkyl-amino

R⁸ - denotes C₅-C₈-cycloalkyl, or

- C₁-C₁₂-alkyl which can be substituted by cyano, halogen, C₁-C₁₂-alkoxy or C₁-C₁₂-alkoxycarbonyl, or

- C₆-C₁₂-aryl, C₇-C₁₄-aralkyl or a five- or six-membered heteroaryl ring having one or two

oxygen and/or nitrogen and/or sulphur atoms, where the radicals mentioned can be monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by identical or different substituents from the series comprising C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkylthio, halogen, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, amino, C₁-C₆-alkyl-amino and C₁-C₆-dialkyl-amino or

- denotes a group NR^2R^3 , where

R^2 and R^3 have the above-mentioned meaning and

R⁹ - denotes hydrogen, or

- C₆-C₈-cycloalkyl, or

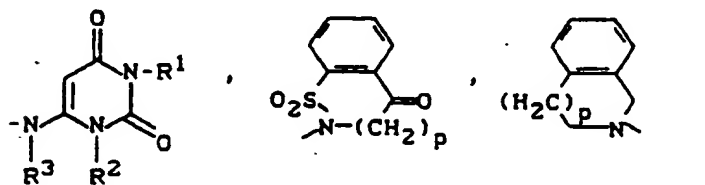
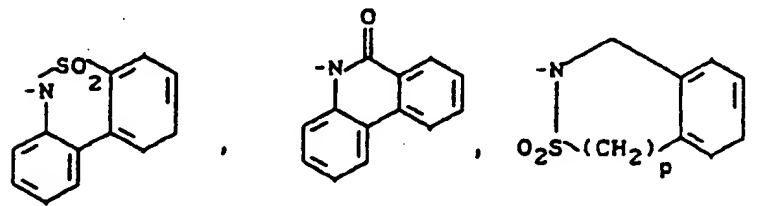
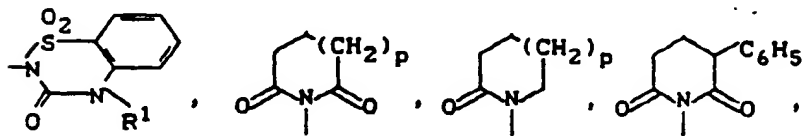
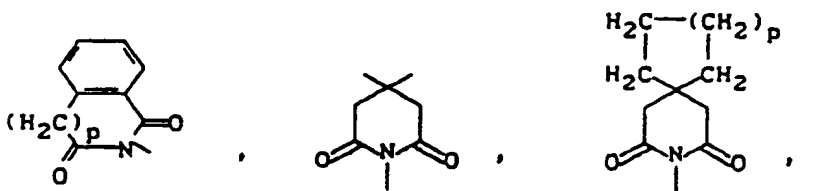
- C₁-C₄-alkyl optionally substituted by cyano, fluorine, chlorine or bromine, or

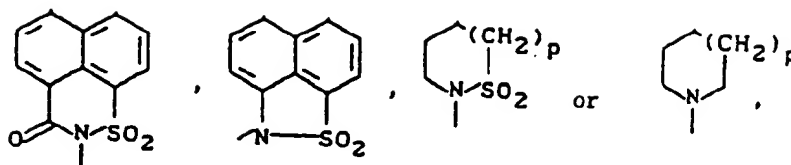
- C₆-C₁₇-aryl, C₇-C₁₄-aralkyl or a five- or six-membered heteroaryl ring having one or two

oxygen and/or nitrogen and/or sulphur atoms, where the aryl radicals can be monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by identical or different substituents from the series comprising C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkylthio, halogen, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, amino, C₁-C₆-alkyl-amino and C₁-C₆-dialkylamino,

or where

R⁵ and R⁶, together with the nitrogen atom, form a ring from the series comprising





wherein

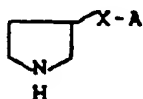
p - denotes a number 0, 1 or 2,

R¹, R² and R³ have the abovementioned meaning,

n - denotes a number from 1 to 10

and their salts, characterised in that

3-substituted pyrrolidines of the general formula (II)



(II)

in which A and X have the abovementioned meaning,

or their salts

are reacted in a first step with alkyl derivatives of the general formula (III)



wherein

n - has the abovementioned meaning,

B' - corresponds to the range of meaning of B, where, however, R⁵ and R⁶ do not simultaneously represent hydrogen or simultaneously represent hydrogen and alkyl or aryl,

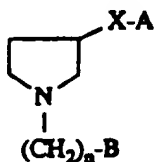
R - represents chlorine, bromine, iodine, methylsulphonyloxy, phenylsulphonyloxy, tolylsulphonyloxy, trifluoroacetoxy or trifluoromethylsulphonyloxy,

In inert solvents, if appropriate in the presence of bases,

then, if desired, functional groups are converted into other functional groups by reduction, oxidation, hydrolysis or reaction with nucleophilic or electrophilic reagents and then, in the case of the preparation of the salts, if desired, the products are reacted with the corresponding acid.

6. Process according to Claim 5, characterised in that the reaction is carried out in the temperature range from -20°C to +150°C.

7. Process for the preparation of 1,3-disubstituted pyrrolidines of the general formula



(I),

wherein

A represents phenyl or a monocyclic five- or six-membered hetaryl radical which contains one or two nitrogen and/or oxygen and/or sulphur atoms, onto which are optionally fused one to three aromatic saturated or unsaturated cyclic hydrocarbons having 5 to 8 carbon atoms or five- or six-membered heterocycles having one or two nitrogen and/or oxygen and/or sulphur atoms, where this radical is optionally monosubstituted or disubstituted by C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkoxycarbonyl, C₁-C₆-alkenyloxy, acyloxy, benzoyloxy, cyano, phenyl, benzyl, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or a radical of the formula -CO-NYZ, -NH-SO₂-Y', -SO₂-NYZ or -NH-CO-Y, where

Y and Z are identical or different and represent hydrogen or C₁-C₆-alkyl; and

Y' represents C₁-C₆-alkyl or aryl having 6 to 12 carbon atoms,

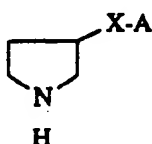
and in the case of nitrogen heterocycles is optionally present as the N-oxide,
X - represents $-\text{CH}_2\text{O}-$, $\text{O}-\text{CH}_2-$ or $-\text{O}-$, and

B - denotes cyano or a group of the formula

$-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ or $-\text{SO}_m\text{R}^4$, where

R^2 , R^3 , R^4 and m have the meaning specified in Claim 1,

characterised in that 3-substituted pyrrolidines of the general formula (II)



(II),

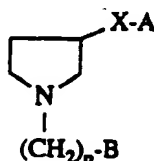
wherein

A and X have the abovementioned meaning, are reacted with acrylonitrile or a compound of the formula $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ or $-\text{CH}_2=\text{CH}_2-\text{SO}_m\text{R}^4$ in the presence of catalysts.

8. Process according to Claim 7, characterised in that the reaction is carried out in the temperature range from $+50^\circ\text{C}$ to $+150^\circ\text{C}$.
9. Medicaments, containing 1,3-disubstituted pyrrolidines according to Claims 1 - 3.
10. Medicaments according to Claim 9, containing 0.5 to 90% by weight of 1,3-disubstituted pyrrolidines, relative to the total mixture.
11. Use of 1,3-disubstituted pyrrolidines according to Claims 1 - 3 for the preparation of medicaments.
12. Use according to Claim 12 for the preparation of medicaments for the treatment of disorders of the central nervous system.

Claims for the following Contracting State : ES

1. Process for the preparation of 1,3-disubstituted pyrrolidines of the general formula



(I)

wherein

A represents phenyl or a monocyclic five- or six-membered hetaryl radical which contains one or two nitrogen and/or oxygen and/or sulphur atoms, onto which are optionally fused one to three aromatic saturated or unsaturated cyclic hydrocarbons having 5 to 8 carbon atoms or five- or six-membered heterocycles having one or two nitrogen and/or oxygen and/or sulphur atoms, where this radical is optionally monosubstituted or disubstituted by $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxycarbonyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkenyloxy}$, acyloxy, benzoyloxy, cyano, phenyl, benzyl, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or a radical of the formula $-\text{CO-NYZ}$, $-\text{NH-SO}_2\text{-Y'}$, $-\text{SO}_2\text{-NYZ}$ or $-\text{NH-CO-Y}$, where

Y and Z are identical or different and represent hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, and

Y' represents $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ or aryl having 6 to 12 carbon atoms,

and in the case of nitrogen heterocycles is optionally present as the N-oxide,

X - represents $-\text{CH}_2\text{O}-$, $\text{O}-\text{CH}_2-$ or $-\text{O}-$,

B - represents cyano or a group of the formula $-\text{COOR}^1$, CONR^2R^3 , $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$, $-\text{SO}_m\text{R}^4$, NR^5R^6 or $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{NR}^5\text{R}^6$, where

R^1 - represents hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_{11}\text{-alkyl}$, $\text{C}_6\text{-C}_8\text{-cycloalkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{12}\text{-alkenyl}$, $\text{C}_6\text{-C}_{12}\text{-aryl}$ or $\text{C}_7\text{-C}_{14}\text{-}$

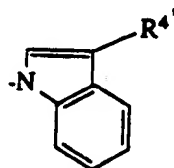
aralkyl,

R^2 and R^3 are identical or different and

- represent hydrogen, C_1-C_{12} -alkyl, C_5-C_8 -cycloalkyl, C_6-C_{12} -aryl or C_7-C_{14} -aralkyl, where the aryl radicals can be substituted by halogen, C_1-C_6 -alkoxy or C_1-C_6 -alkoxycarbonyl,

R^4 - represents C_1-C_{12} -alkyl, C_5-C_8 -cycloalkyl, C_6-C_{12} -aryl or C_7-C_{14} -aralkyl, where the aryl radicals can be monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by identical or different substituents from the series comprising halogen, cyano, C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -alkoxy, trifluoromethyl and trifluoromethoxy, or

- represents a group of the formula



wherein R^4 denotes hydrogen or C_1-C_6 -alkyl

m - represents a number 0, 1 or 2,

R^5 and R^6 are identical or different and

- represent hydrogen, C_1-C_{12} -alkyl, C_5-C_8 -cycloalkyl, C_6-C_{12} -aryl or C_7-C_{14} -aralkyl, where the aryl radicals can be substituted by halogen, cyano, C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -alkoxy or trifluoromethyl, or

- represent a group of the formula $-COR^7$ or $-SO_2R^8$, wherein

R^7 - denotes hydrogen or

- a group NHR^9 or

- C_1-C_{11} -alkyl, C_5-C_8 -cycloalkyl or C_1-C_{12} -alkoxy, or

- C_6-C_{12} -aryl, C_6-C_{12} -aryloxy, C_7-C_{14} -aralkyl, C_6-C_{12} -aralkoxy or a five- or six-membered heteroaryl ring having one or two oxygen and/or nitrogen and/or sulphur atoms, where the radicals mentioned can be monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by identical or different substituents from the series comprising C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -alkoxy, C_1-C_6 -alkylthio, halogen, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, amino, C_1-C_6 -alkyl-amino and C_1-C_6 -dialkyl -amino

R^8 - denotes C_5-C_8 -cycloalkyl, or

- C_1-C_{12} -alkyl which can be substituted by cyano, halogen, C_1-C_{12} -alkoxy or C_1-C_{12} -alkoxy-carbonyl, or

- C_6-C_{12} -aryl, C_7-C_{14} -aralkyl or a five- or six-membered heteroaryl ring having one or two oxygen and/or nitrogen and/or sulphur atoms, where the radicals mentioned can be monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by identical or different substituents from the series comprising C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -alkoxy, C_1-C_6 -alkylthio, halogen, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, amino, C_1-C_6 -alkyl-amino and C_1-C_6 -dialkyl-amino or

- denotes a group NR^2R^3 , where

R^2 and R^3 have the abovementioned meaning and

R^9 - denotes hydrogen, or

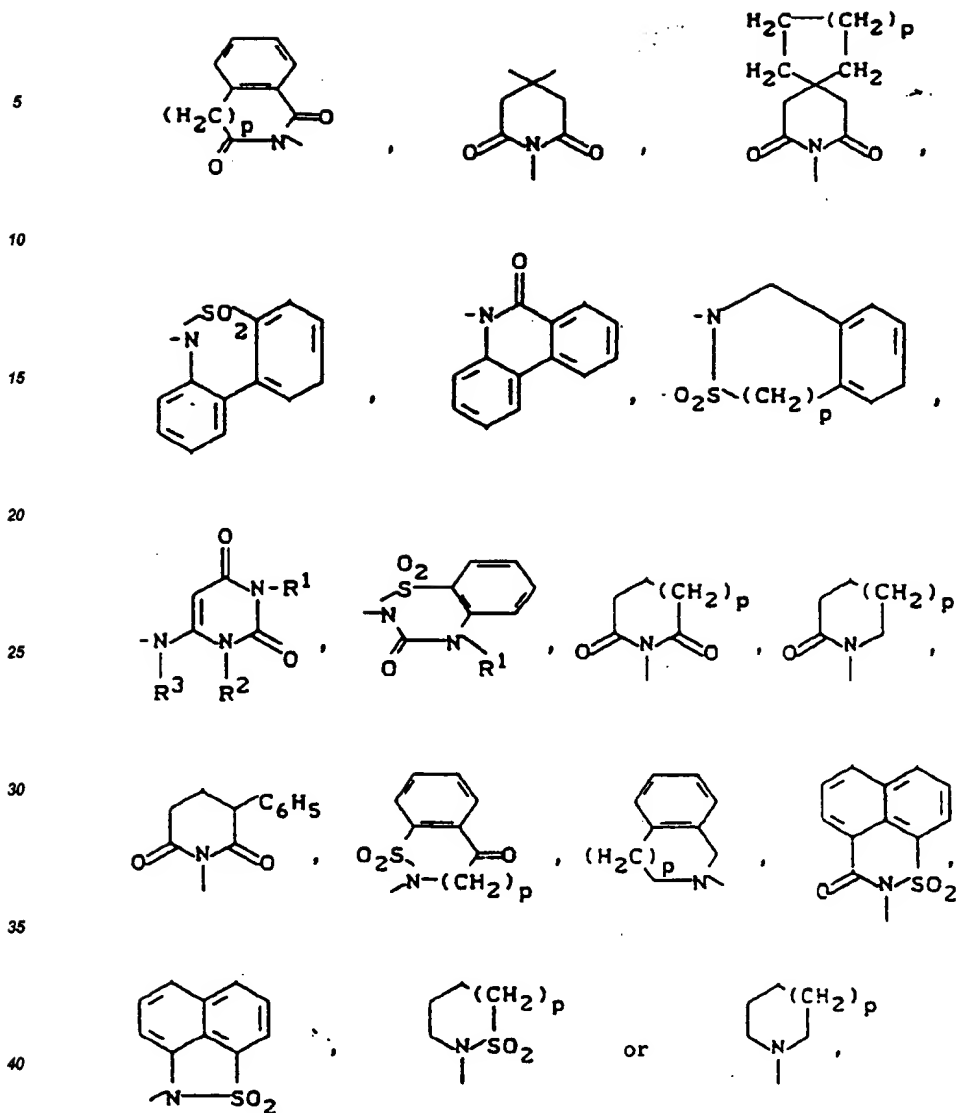
- C_5-C_8 -cycloalkyl, or

- C_1-C_{12} -alkyl optionally substituted by cyano, fluorine, chlorine or bromine, or

- C_6-C_{12} -aryl, C_7-C_{14} -aralkyl or a five - or six-membered heteroaryl ring having one or two oxygen and/or nitrogen and/or sulphur atoms, where the aryl radicals can be monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by identical or different substituents from the series comprising C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -alkoxy, C_1-C_6 -alkylthio, halogen, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, amino, C_1-C_6 -alkyl-amino and C_1-C_6 -dialkyl-amino,

or where

R^5 and R^6 , together with the nitrogen atom, form a ring from the series comprising



wherein

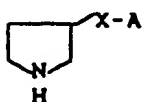
p - denotes a number 0, 1 or 2,

R¹, R² and R³ have the abovementioned meaning,

n - denotes a number from 1 to 10

and their salts, characterised in that

3-substituted pyrrolidines of the general formula (II)



(II)

in which A and X have the abovementioned meaning,
or their salts

are reacted in a first step with alkyl derivatives of the general formula (III)



wherein

n - has the abovementioned meaning,

B' - corresponds to the range of meaning of B, where, however, R⁵ and R⁶ do not simultaneously represent hydrogen or simultaneously represent hydrogen and alkyl or aryl,

R - represents chlorine, bromine, iodine, methylsulphonyloxy, phenylsulphonyloxy, tolylsulphonyloxy, trifluoroacetoxy or trifluoromethylsulphonyloxy,

in inert solvents, if appropriate in the presence of bases,

then, if desired, functional groups are converted into other functional groups by reduction, oxidation, hydrolysis or reaction with nucleophilic or electrophilic reagents and then, in the case of the preparation of the salts, if desired, the products are reacted with the corresponding acid.

2. Process according to Claim 1 for the preparation of compounds of the formula (I), in which

A - represents phenyl or a monocyclic five- or six-membered hetaryl radical which contains one or two nitrogen and/or oxygen and/or sulphur atoms, onto which one to three aromatic, saturated or unsaturated cyclic hydrocarbons having 5 to 8 carbon atoms or five- or six-membered heterocycles having one or two nitrogen and/or oxygen and/or sulphur atoms are optionally fused, where this radical is optionally monosubstituted or disubstituted by C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkoxycarbonyl, C₁-C₆-alkenyloxy, acyloxy, benzoyloxy, cyano, phenyl, benzyl, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or a radical or the formula -CO-NYZ, -NH-SO₂-Y', -SO₂-NYZ or -NH-CO-Y, where

Y and Z are identical or different and represent hydrogen or C₁-C₆-alkyl and

Y' represents C₁-C₆-alkyl or aryl having 6 to 12 carbon atoms,

and in the case of nitrogen heterocycles is optionally present as the N-oxide,

X - represents -CH₂-O-, -O-CH₂-, or -O-,

B - represents cyano or a group of the formula -COOR¹, CONR²R³, -SO₂NR²R³, -SO_mR⁴, NR⁵R⁶ or -C≡C-CH₂-NR⁵R⁶, where

R¹ - represents hydrogen, C₁-C₆-alkyl or phenyl,

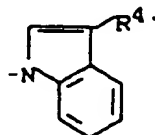
R² and R³ are identical or different and

- represent hydrogen, C₁-C₆-alkyl or phenyl which, in turn, can be substituted by fluorine, chlorine, bromine, C₁-C₆-alkoxy or C₁-C₆-alkoxycarbonyl,

R⁴ - represents C₁-C₆-alkyl, or

- represents phenyl which can be monosubstituted or disubstituted by identical or different substituents from the series comprising fluorine, chlorine, bromine, C₁-C₆-alkyl and C₁-C₆-alkoxy, or

- represents a group of the formula



wherein R⁴, denotes hydrogen or C₁-C₆-alkyl,

m - represents a number 0, 1 or 2,

R⁵ and R⁶ are identical or different and

- represent hydrogen, C₁-C₆-alkyl, phenyl or benzyl, where the phenyl radicals can be substituted by fluorine, chlorine, bromine, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy or trifluoromethyl, or

- represents a group of the formula -COR⁷ or -SO₂R⁸,

wherein

R⁷ - denotes hydrogen, or

- denotes a group NHR⁹, or

- denotes C₁-C₆-alkyl or C₁-C₆-alkoxy, or

- phenyl, benzyl, benzyloxy, thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, quinolyl, isoquinolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl or isothiazolyl optionally substituted by C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, dimethylamino or diethylamino,

R⁸ - denotes cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, or

- C₁-C₆-alkyl which is optionally substituted by cyano, fluorine, chlorine, bromine, trifluoro-

methyl or C₁-C₆-alkoxycarbonyl, or

- denotes phenyl, naphthyl, benzyl, thienyl, furyl, pyrimidyl, pyridyl, quinolyl, isoquinolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl or isothiazolyl optionally substituted by C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, fluorine, chlorine, bromine, nitro, trifluoromethyl, dimethylamino or diethylamino, or

- denotes a group NR²R³, where

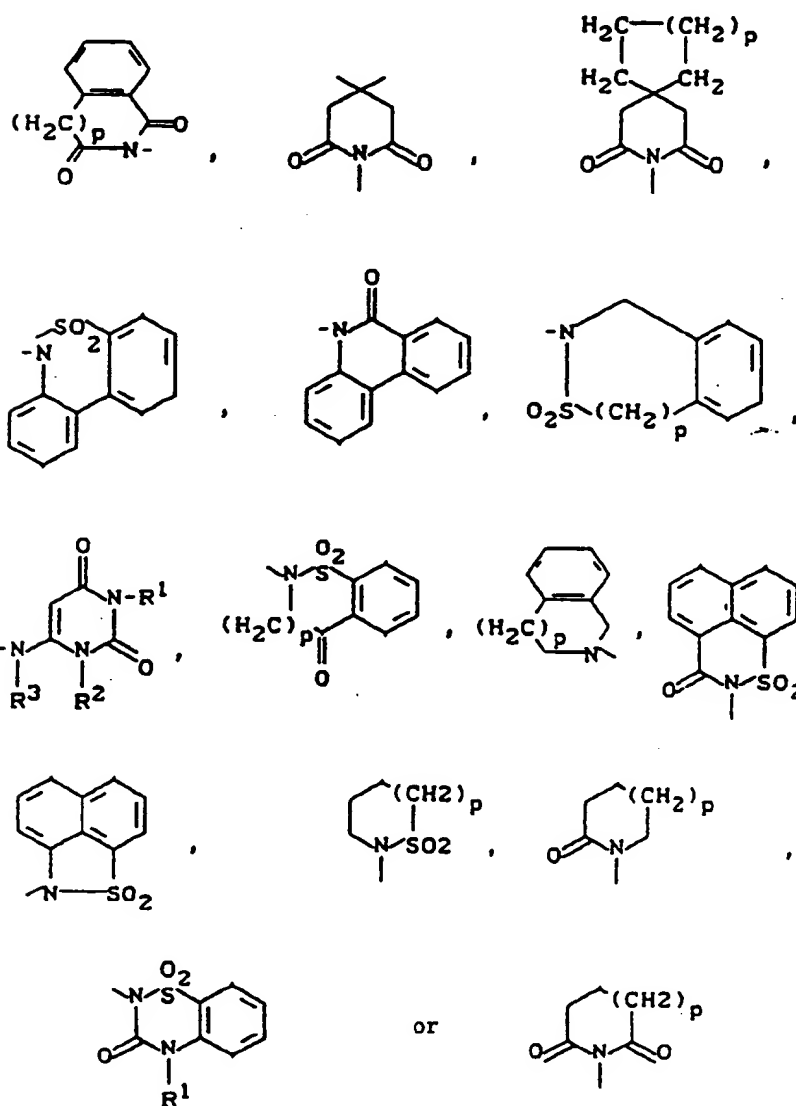
R² and R³ have the abovementioned meaning, and

R⁰ - denotes C₁-C₆-alkyl which is optionally substituted by cyano, fluorine, chlorine or bromine, or

- denotes phenyl, benzyl, thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, quinolyl, isoquinolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl or isothiazolyl optionally substituted by C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, dimethylamino or diethylamino,

or

R⁰ and R⁰, together with the nitrogen atom, form a ring from the series comprising



wherein

p - denotes a number 0, 1 or 2,

R¹, R² and R³ have the abovementioned meaning, and

n - denotes a number from 1 to 8,
and their salts.

3. Process according to Claim 1 for the preparation of compounds of the formula (I), in which

A - represents phenyl or naphthyl optionally substituted by identical or different substituents from the series comprising C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkoxycarbonyl, C₁-C₆-alkenyloxy, acyloxy, benzoyloxy, cyano, phenyl, benzyl, sulphonylamino, sulphamoyl (C₁ to C₆), carbamoyl, carbonylamino, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, trifluoromethoxy and difluoromethoxy, furan, thiophene, isoxazole, pyridine, pyrimidine, indole, indazole, benzofuran, benzisoxazole, quinoline, isoquinoline, tetralin, indene, chroman, dihydrobenzodioxin, dihydroindole, tetrahydroquinoline or dihydrobenzofuran,

X - represents -O-CH₂-, -CH₂-O- or -O-,

B - represents cyano, or

- a group of the formula -CONR²R³, -NR⁵R⁶, -SO_mR⁴, -C≡C-CH₂-NR⁵R⁶, -SO₂NR²R³ or

COOR¹, where

R¹ - denotes hydrogen, methyl, ethyl or phenyl,

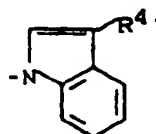
R² and R³ are identical or different and

- denote hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl or isobutyl or denote phenyl which

can be substituted by methoxycarbonyl

R⁴ - represents methyl or ethyl or

- represents a group of the formula



wherein R⁴, denotes hydrogen or methyl,

R⁵ and R⁶ are identical or different, and

- denote hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl or isobutyl, or

- phenyl optionally substituted by fluorine, chlorine, methyl or methoxy, or

- denote a group -COR⁷ or -SO₂R⁸, wherein

R⁷ - represents a group NHR⁹, or

- represents methyl, ethyl, propyl, isopropyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy,

tert.butoxy or

- phenyl, benzyl, benzyloxy, thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, quinolyl or isoquinolyl optionally substituted by methyl, methoxy, fluorine or chlorine,

R⁸ - represents methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl or isobutyl optionally substituted by fluorine, chlorine, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl or tert.butoxycarbonyl, or

- represents phenyl, naphthyl, thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, quinolyl or isoquinolyl optionally substituted by methyl, ethyl, propyl, isopropyl, methoxy, fluorine, chlorine or nitro, or

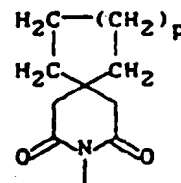
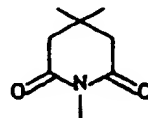
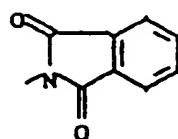
- represents a group NR²R³, where

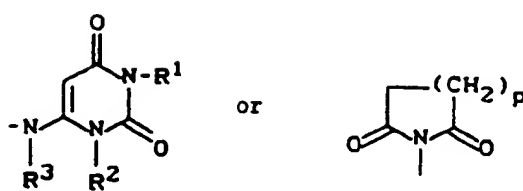
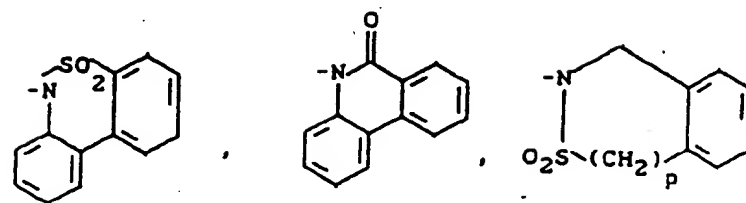
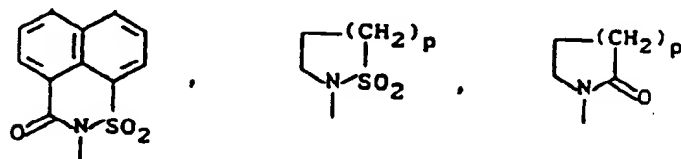
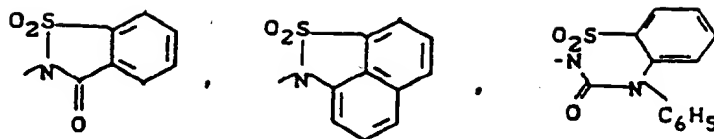
R² and R³ have the abovementioned meaning,

R⁹ - denotes methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, hexyl or isohexyl optionally substituted by fluorine or chlorine, or

- denotes phenyl which can be substituted by fluorine, chlorine, methyl or methoxy, or

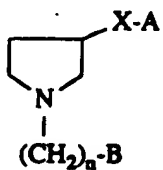
R⁵ and R⁶, together with the nitrogen atom, form a ring from the series comprising





p - denotes a number 1 or 2
 R¹, R² and R³ have the abovementioned meaning and
 n - denotes a number from 1 to 6,
 and their salts.

4. Process according to Claim 1, characterised in that it is carried out in a temperature range from -20°C to +150°C.
5. Process for the preparation of 1,3-disubstituted pyrrolidines of the general formula



(I),

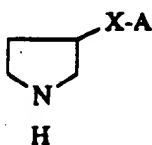
wherein

A represents phenyl or a monocyclic five- or six-membered hetaryl radical which contains one or two nitrogen and/or oxygen and/or sulphur atoms, onto which are optionally fused one to three aromatic saturated or unsaturated cyclic hydrocarbons having 5 to 8 carbon atoms or five- or six-membered heterocycles having one or two - nitrogen and/or oxygen and/or sulphur atoms, where this radical is optionally monosubstituted or disubstituted by C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkoxycarbonyl, C₁-C₆-alkenyloxy, acyloxy, benzoyloxy, cyano, phenyl, benzyl, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or a radical of the formula -CO-NYZ, -NH-SO₂-Y', -SO₂-NYZ or -NH-CO-Y, where

Y and Z are identical or different and represent hydrogen or C₁-C₆-alkyl, and
 Y' represents C₁-C₆-alkyl or aryl having 6 to 12 carbon atoms,
 and in the case of nitrogen heterocycles is optionally present as the N-oxide,
 X - represents -CH₂-O-, O-CH₂- or -O-, and
 B - denotes cyano or a group of the formula
 $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ or $-\text{SO}_m\text{R}^4$,

where

R², R³, R⁴ and m have the meaning specified in Claim 1,
 characterised in that 3-substituted pyrrolidines of the general formula (II)



(II),

wherein

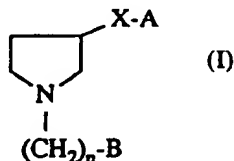
A and X have the abovementioned meaning, are reacted with acrylonitrile or a compound of the
 formula $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ or $-\text{CH}_2=\text{CH}_2-\text{SO}_m\text{R}^4$ in the presence of catalysts.

6. Process according to Claim 5, characterised in that the reaction is carried out in a temperature range from
 +50°C to +150°C.

Revendications

Revendications pour les Etats contractants suivants : AT, BE, CH, DE, FR, GB, GR, IT, LI, NL,
 SE

1. Pyrrolidines substituées en positions 1,3 de formule générale



(I)

dans laquelle

A représente un reste phényle ou un reste hétéro-aryle monocyclique pentagonal ou hexagonal,
 qui comprend un ou deux atomes d'azote et/ou d'oxygène et/ou de soufre, auquel sont condensés le cas
 échéant un à trois hydrocarbures aromatiques, cycliques saturés ou non saturés ayant 5 à 8 atomes de
 carbone ou des hétérocycles pentagonaux ou hexagonaux comportant un ou deux atomes d'azote et/ou
 d'oxygène et/ou de soufre, ce reste portant éventuellement un ou deux substituants alkyle en C₁ à C₆,
 alkoxy en C₁ à C₆, (alkoxy en C₁ à C₆) carbonyle, alcényloxy en C₁ à C₆, acyloxy, benzoyloxy, cyano, phé-
 nyle, benzyle, fluoro, chloro, bromo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, difluorométhoxy ou étant substitué
 le cas échéant par un reste de formule -CO-NYZ, -NH-SO₂-Y', -SO₂NYZ ou -NH-CO-Y, où

Y, Z sont identiques ou différents et représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁ à

C₆ et

Y' est un groupe alkyle en C₁ à C₆ ou aryle ayant 6 à 12 atomes de carbone,
 et se présentant le cas échéant sous forme de N-oxyde dans le cas d'hétérocycles azotés

X - représente un groupe -CH₂-O-, -O-CH₂- ou -O-,

B - est un groupe cyano ou un groupe de formule -COOR¹, CONR²R³, -SO₂NR²R³, -SO_mR⁴, NR⁵R⁶
 ou

-C≡C-CH₂-NR⁵R⁶ où

R¹ - est l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₁₁, cycloalkyle en C₅ à C₈, alcényle en C₂ à C₁₂,

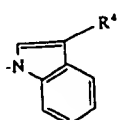
aryle en C₆ à C₁₂ ou aralkyle en C₇ à C₁₄.

R² et R³ sont identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₁₂, cycloalkyle en C₅ à C₈, aryle en C₆ à C₁₂ ou aralkyle en C₇ à C₁₄, les restes aryle pouvant être substitués par un halogène, un radical alkoxy en C₁ à C₆ ou (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle,

R⁴ - est un groupe alkyle en C₁ à C₁₂, cycloalkyle en C₅ à C₈, aryle en C₆ à C₁₂ ou aralkyle en C₇ à C₁₄, les restes aryle pouvant porter jusqu'à 3 substituants, identiques ou différents, halogéno, cyano, alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy, ou bien

- un groupe de formule



dans laquelle R^{4'} est l'hydrogène ou un radical alkyle en C₁ à C₆,

m - est le nombre 0, 1 ou 2,

R⁵ et R⁶ sont identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₁₂, cycloalkyle en C₅ à C₈, aryle en C₆ à C₁₂ ou aralkyle en C₇ à C₁₄, les restes aryle pouvant être substitués par un halogène, un radical cyano, alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, ou trifluorométhyle, ou bien

- un groupe de formule -COR⁷ ou -SO₂R⁸, dans laquelle

R⁷

- représente l'hydrogène ou

- un groupe NHR⁹ ou

- un groupe alkyle en C₁ à C₁₁, cycloalkyle en C₅ à C₈ ou alkoxy en C₁ à C₁₂, ou

- un groupe aryle en C₆ à C₁₂, aryloxy en C₆ à C₁₂, aralkyle en C₇ à C₁₄, aralkoxy en C₈ à C₁₂ ou un noyau hétéroaryle pentagonal ou hexagonal portant un ou deux atomes d'oxygène et/ou d'azote et/ou de soufre, les restes mentionnés pouvant porter jusqu'à 3 substituants identiques ou différents, alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, alkylthio en C₁ à C₆, halogéno, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, amino, alkylamino en C₁ à C₆ ou di(alkyle en C₁ à C₆)amino,

R⁸

- est un groupe cycloalkyle en C₅ à C₈ ou

- alkyle en C₁ à C₁₂ qui peut être substitué par un radical cyano, halogéno, alkoxy en C₁ à C₁₂ ou (alkoxy en C₁ à C₁₂)-carbonyle, ou bien

- un groupe aryle en C₆ à C₁₂, aralkyle en C₇ à C₁₄ ou un noyau hétéroaryle pentagonal ou hexagonal portant un ou deux atomes d'oxygène et/ou d'azote et/ou de soufre, les restes mentionnés pouvant porter jusqu'à 3 substituants, identiques ou différents, alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, alkylthio en C₁ à C₆, halogéno, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, nitro, amino, (alkyle en C₁ à C₆)-amino, di(alkyle en C₁ à C₆)-amino,

ou

- un groupe NR²R³, dans lequel R² et R³ ont la définition indiquée ci-dessus et

R⁹

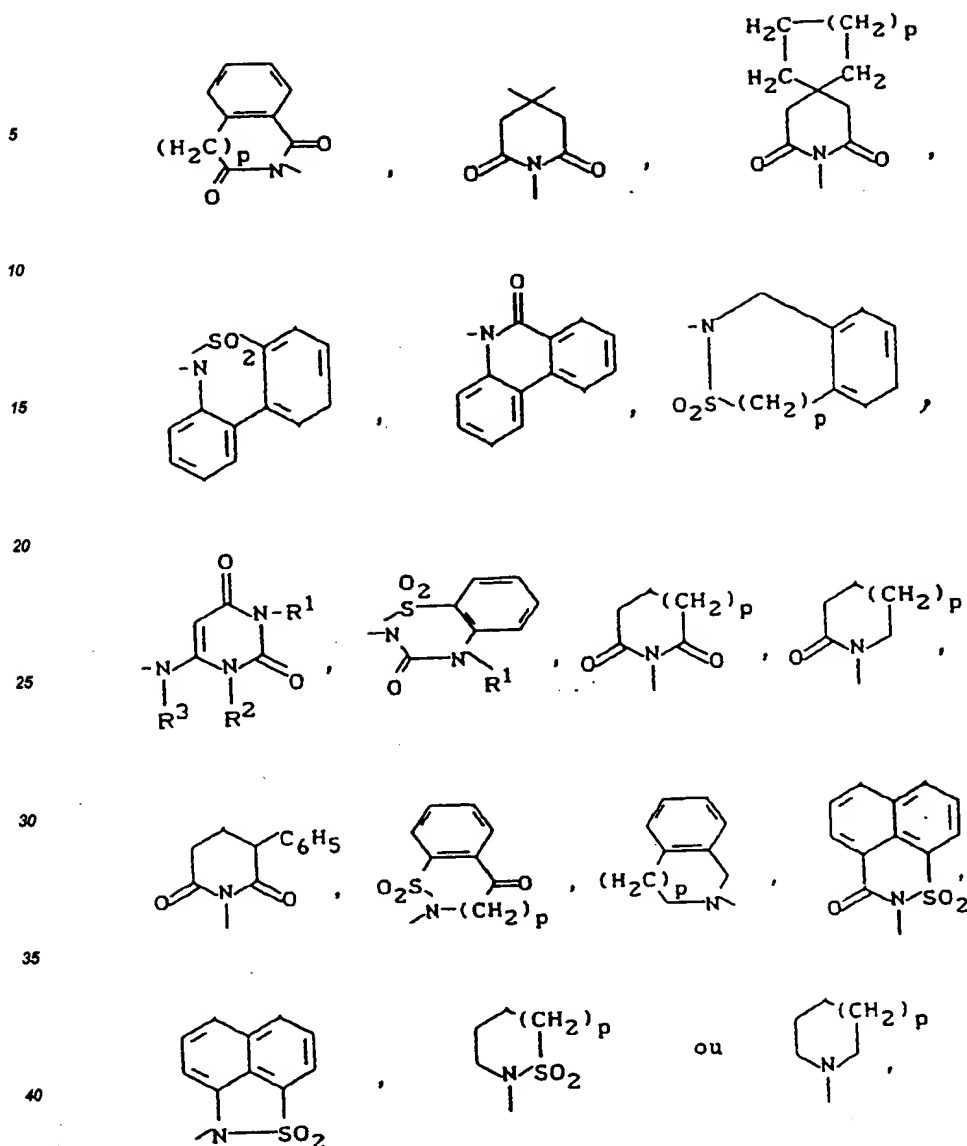
- représente l'hydrogène ou

- un groupe cycloalkyle en C₅ à C₈ ou

- un groupe alkyle en C₁ à C₁₂ portant facultativement un substituant cyano, fluoro, chloro ou bromo, ou

- un groupe aryle en C₆ à C₁₂, aralkyle en C₇ à C₁₄, un noyau hétéroaryle pentagonal ou hexagonal comportant 1 ou 2 atomes d'oxygène et/ou d'azote et/ou de soufre, les restes aryle pouvant porter jusqu'à 3 substituants, identiques ou différents, alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, alkylthio en C₁ à C₆, halogéno, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, nitro, amino, alkylamino en C₁ à C₆ ou di(alkyle en C₁ à C₆)-amino, ou bien

R⁵ et R⁶ forment conjointement avec l'atome d'azote un noyau de la série



où

p - est le nombre 0, 1 ou 2,

R¹, R² ou R³ ont la définition indiquée ci-dessus

n - est un nombre de 1 à 10, et leurs sels.

2. Pyrrolidines disubstituées en positions 1,3 suivant la revendication 1, dans lesquelles

A - est un reste phényle ou un reste hétéroaryle monocyclique pentagonal ou hexagonal qui contient un ou deux atomes d'azote et/ou d'oxygène et/ou de soufre, auquel sont condensés le cas échéant un à trois hydrocarbures aromatiques, cycliques saturés ou non saturés ayant 5 à 8 atomes de carbone ou des hétérocycles pentagonaux ou hexagonaux ayant un ou deux atomes d'azote et/ou d'oxygène et/ou de soufre, ce reste étant éventuellement substitué une ou deux fois par un radical alkyle C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, (alkoxy en C₁ à C₆)carbonyle, alcényloxy en C₁ à C₆, acyloxy, benzoyloxy, cyano, phényle, benzyle, fluo, chl ro, bromo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, difluorométhoxy ou un reste de formule -CO-NYZ, -NH-SO₂-Y', -SO₂NYZ ou -NH-CO-Y, où

Y, Z sont identiques ou différents et représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁ à C₆ et

Y' est un groupe alkyle en C₁ à C₆ ou aryle ayant 6 à 12 atomes de carbone, et dans le cas d'hétérocycles azotés, se présente éventuellement sous forme de N-oxyde,

X - représente un groupe -CH₂-O-, -O-CH₂- ou -O-,

B - est un groupe cyano ou un groupe de formule -COOR¹, CONR²R³, -SO₂NR²R³, -SO_mR⁴, NR⁵R⁶ ou -C≡C-CH₂-NR⁵R⁶ où

R¹ - est l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₆ ou phényle,

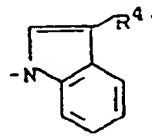
R² et R³ sont identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₆ ou phényle qui peut être substitué quant à lui par du fluor, du chlore, du brome, un radical alkoxy en C₁ à C₆ ou (alkoxy en C₁ à C₆)carbonyle,

R⁴ - est un groupe alkyle en C₁ à C₆ ou

- un groupe phényle qui peut porter jusqu'à deux substituants, identiques ou différents, fluoro, chloro, bromo, alkyle en C₁ à C₆ ou alkoxy en C₁ à C₆, ou bien

- un groupe de formule



dans laquelle R⁴ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁ à C₆,

m - est le nombre 0, 1 ou 2,

R⁵ et R⁶ sont identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₆, phényle ou benzyle, les restes phényle pouvant être substitués par du fluor, du chlore, du brome, un radical alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆ ou trifluorométhyle, ou bien

- un groupe de formule -COR⁷ ou -SO₂R⁸, où

R⁷

- représente l'hydrogène ou

- un groupe NHR⁹ ou

- un groupe alkyle en C₁ à C₆ ou alkoxy en C₁ à C₆ ou

- un groupe phényle, benzyle, benzyloxy, thiényle, furyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolyne, isoquinolyne, benzothiazolyne, benzoxazolyne, thiazolyne, oxazolyne, isoxazolyne ou isothiazolyne éventuellement substitué par un radical alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, fluoro, chloro, bromo, trifluorométhyle, diméthylamino ou diéthylamino,

R⁸ - est un groupe cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou

- un groupe alkyle en C₁ à C₆ portant éventuellement un substituant cyano, chloro, chloro, bromo, trifluorométhyle ou (alkoxy en C₁ à C₆)carbonyle, ou bien

- un groupe phényle, naphthyle, benzyle, thiényle, furyle, pyrimidyle, pyridyle, quinolyne, isoquinolyne, benzothiazolyne, benzoxazolyne, thiazolyne, oxazolyne, isoxazolyne ou isothiazolyne éventuellement substitué par un radical alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, fluoro, chloro, bromo, nitro, trifluorométhyle, diméthylamino ou diéthylamino, ou bien

- un groupe NR²R³,

dans lequel

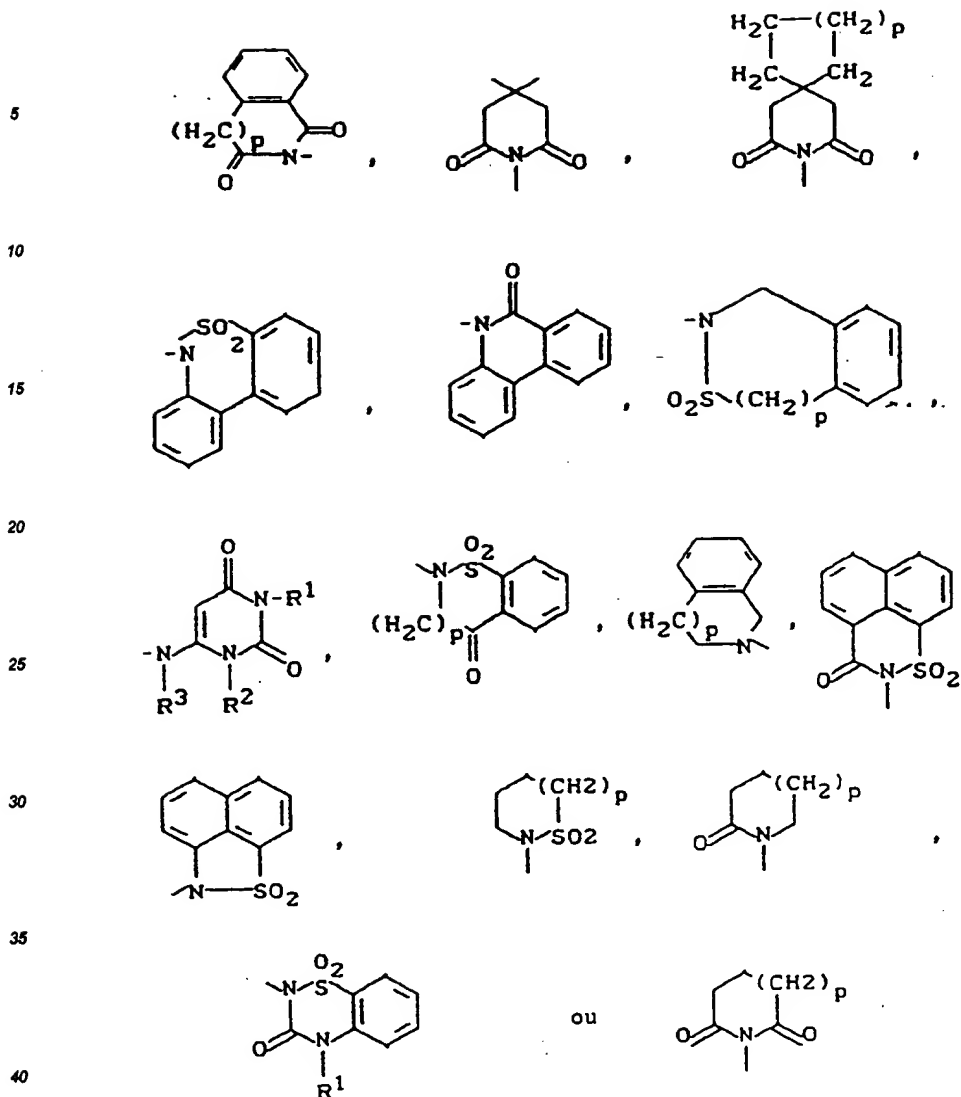
R² et R³ ont la définition indiquée ci-dessus et

R⁹

- est un groupe alkyle en C₁ à C₆ éventuellement substitué par un radical cyano, fluoro, chloro ou bromo, ou bien

- un groupe phényle, benzyle, thiényle, furyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolyne, isoquinolyne, benzothiazolyne, benzoxazolyne, thiazolyne, oxazolyne, isoxazolyne ou isothiazolyne portant éventuellement un substituant alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, fluoro, chloro, bromo, trifluorométhyle, diméthylamino ou diéthylamino, ou bien

R⁵ et R⁶ forment conjointement avec l'atome d'azote un noyau de la série



où

p - est le nombre 0, 1 ou 2,

R¹, R² et R³ ont la définition indiquée ci-dessus et

n - est un nombre de 1 à 8, et leurs sels.

3. Pyrrolidines disubstituées en positions 1,3 suivant la revendication 1, dans lesquelles

A - représente un groupe phényle ou naphthyle portant éventuellement des substituants, identiques ou différents, alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, (alkoxy en C₁ à C₆)carbonyle, alcényloxy en C₁ à C₆, acyloxy, benzoyloxy, cyano, phényle, benzyle, sulfonylamino, sulfamoyle en C₁ à C₆, carbamoyle, carbo-nylamino, fluoro, chloro, bromo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, difluorométhoxy, un groupe furanne, thiophène, isoxazole, pyridine, pyrimidine, indole, indazole, benzofuranne, benzisoxazole, quinoléine, iso-quinoléine, tétraline, indène, chromane, dihydrobenzodioxine, dihydroindole, tétrahydroquinoléine ou di-hydrobenzofuranne,

X - représente -O-CH₂-, -CH₂-O- ou -O-,

B - représente un groupe cyano ou

- un groupe de formule -CONR²R³, -NR⁵R⁶, -SO_mR⁴, -C≡C-CH₂-NR⁵R⁶, -SO₂NR²R³,

COOR¹, où

R¹ - est l'hydrogène, un groupe méthyle, éthyle ou phényle,

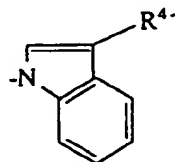
R² et R³ sont identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle ou un groupe phényle qui peut être substitué par un radical méthoxycarbonyle

R⁴

- est un groupe méthyle ou éthyle ou bien

- un groupe de formule



dans laquelle R⁴ est l'hydrogène ou un groupe méthyle,

R⁵ et R⁶ sont identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle ou

- un groupe phényle portant éventuellement un substituant fluoro, chloro, méthyle ou méthoxy, ou bien

- un groupe -COR⁷ ou -SO₂R⁸, où

R⁷

- est un groupe NHR⁹, ou bien

- un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, tertio-butoxy, ou bien

- un groupe phényle, benzyle, benzyloxy, thiényl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, quinolyl ou isoquinolyl portant éventuellement un substituant méthyle, méthoxy, fluoro ou chloro,

R⁸

- est un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle ou isobutyle portant éventuellement un substituant fluoro, chloro, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl ou tertio-butoxycarbonyl, ou bien

- un groupe phényle, naphthyl, thiényl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, quinolyl ou isoquinolyl portant le cas échéant un substituant méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, méthoxy, fluoro, chloro, nitro, ou bien

- un groupe NR²R³, où

R² et R³ ont la définition indiquée ci-dessus,

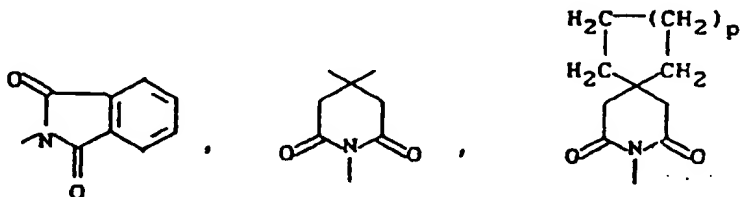
R⁹

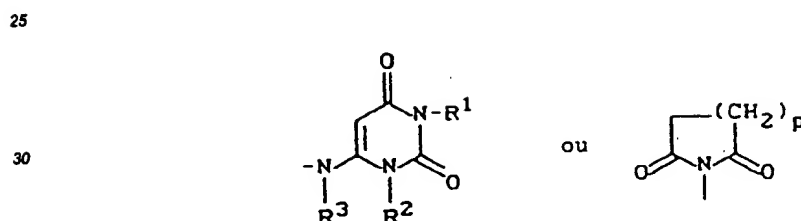
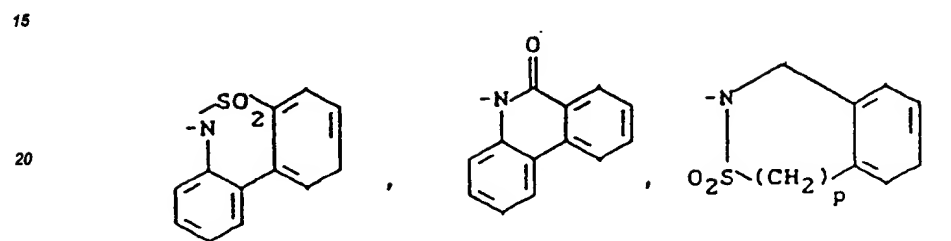
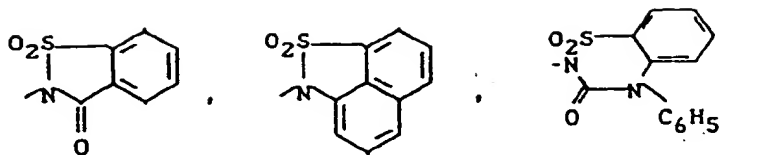
- est un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, pentyle, isopentyle, hexyle ou isohexyle éventuellement substitué par du fluor ou du chlore, ou bien

- un groupe phényle qui peut être substitué par un radical fluoro, chloro, méthyle ou méthoxy,

ou bien

R⁵ et R⁶ forment conjointement avec l'atome d'azote un noyau de la série





30

où

p - est le nombre 1 ou 2,

R¹, R² et R³ ont la définition indiquée ci-dessus et

n - est un nombre de 1 à 6, et leurs sels.

40

4. Pyrrolidines disubstituées en positions 1,3 suivant les revendications 1 à 3, destinées à un traitement thérapeutique.

5. Procédé de production de pyrrolidines disubstituées en positions 1,3 de formule générale



55

dans laquelle

A représente un reste phényle ou un reste hétéro-aryle monocyclique pentagonal ou hexagonal, qui comprend un ou deux atomes d'azote et/ou d'oxygène et/ou de soufre, avec lequel sont condensés le cas échéant un à trois hydrocarbures aromatiques cycliques saturés ou non saturés ayant 5 à 8 atomes de carbone ou des hétérocycles pentagonaux ou hexagonaux comportant un ou deux atomes d'azote et/ou d'oxygène et/ou de soufre, ce reste portant éventuellement un ou deux substituants alkyle en C₁ à

C₆, alkoxy en C₁ à C₆, (alkoxy en C₁ à C₆)carbonyle, alcényloxy en C₁ à C₆, acyloxy, benzoyloxy, cyano, phényle, benzyle, fluoro, chloro, bromo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, difluorométhoxy ou étant substitué le cas échéant par un reste de formule -CO-NYZ, -NH-SO₂-Y', -SO₂NYZ ou -NH-CO-Y, où

Y,Z sont identiques ou différents et représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁ à

C₆ et

Y' est un groupe alkyle en C₁ à C₆ ou aryle ayant 6 à 12 atomes de carbone,

et se présentant le cas échéant sous forme de N-oxyde dans le cas d'hétérocycles azotés

X - représente un groupe -CH₂-O-, O-CH₂- ou -O-,

B - est un groupe cyano ou un groupe de formule -COOR¹, CONR²R³, -SO₂NR²R³, -SO_mR⁴, NR⁵R⁶

ou

-C≡C-CH₂-NR⁵R⁶ où

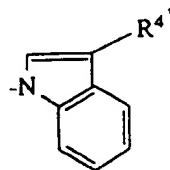
R¹ - est l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₁₁, cycloalkyle en C₅ à C₈, alcényle en C₂ à C₁₂, aryle en C₆ à C₁₂ ou aralkyle en C₇ à C₁₄,

R² et R³ sont identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₁₂, cycloalkyle en C₅ à C₈, aryle en C₆ à C₁₂ ou aralkyle en C₇ à C₁₄, les restes aryle pouvant être substitués par un halogène, un radical alkoxy en C₁ à C₆ ou (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle,

R⁴ - est un groupe alkyle en C₁ à C₁₂, cycloalkyle en C₅ à C₈, aryle en C₆ à C₁₂ ou aralkyle en C₇ à C₁₄, les restes aryle pouvant porter jusqu'à 3 substituants, identiques ou différents, halogéno, cyano, alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy, ou bien

un groupe de formule



dans laquelle R⁴' est l'hydrogène ou un radical alkyle en C₁ à C₆,

m - a la valeur 0, 1 ou 2,

R⁵ et R⁶ sont identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₁₂, cycloalkyle en C₅ à C₈, aryle en C₆ à C₁₂ ou aralkyle en C₇ à C₁₄, les restes aryle pouvant être substitués par un halogène, un radical cyano, alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, ou trifluorométhyle, ou bien

- un groupe de formule -COR⁷ ou -SO₂R⁸, dans laquelle

R⁷

- représente l'hydrogène ou

- un groupe NHR⁹ ou

- un groupe alkyle en C₁ à C₁₁, cycloalkyle en C₅ à C₈ ou alkoxy en C₁ à C₁₂, ou

- un groupe aryle en C₆ à C₁₂, aryloxy en C₆ à C₁₂, aralkyle en C₇ à C₁₄, aralkoxy en C₈ à

C₁₂ ou un noyau hétéroaryle pentagonal ou hexagonal portant un ou deux atomes d'oxygène et/ou d'azote et/ou de soufre, les restes mentionnés pouvant porter jusqu'à 3 substituants, identiques ou différents, alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, alkylthio en C₁ à C₆, halogéno, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, amino, alkylamino en C₁ à C₆ ou di(alkyle en C₁ à C₆)amino,

R⁸

- est un groupe cycloalkyle en C₅ à C₈ ou

- alkyle en C₁ à C₁₂ qui peut être substitué par un radical cyano, halogéno, alkoxy en C₁ à C₁₂ ou (alkoxy en C₁ à C₁₂)-carbonyle, ou bien

- un groupe aryle en C₆ à C₁₂, aralkyle en C₇ à C₁₄ ou un noyau hétéroaryle pentagonal ou

hexagonal portant un ou deux atomes d'oxygène et/ou d'azote et/ou de soufre, les restes mentionnés pouvant porter jusqu'à 3 substituants, identiques ou différents, alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, alkylthio en C₁ à C₆, halogén, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, nitro, amino, (alkyle en C₁ à C₆)-amino ou di(alkyle en C₁ à C₆)-amino,

ou

- un groupe NR²R³, dans lequel R² et R³ ont la définition indiquée ci-dessus et

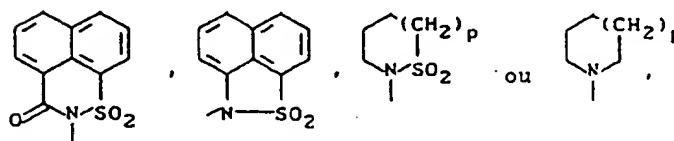
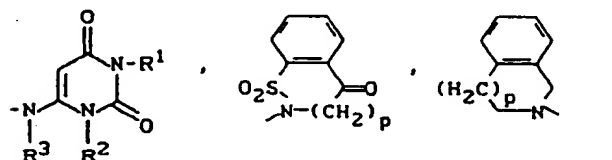
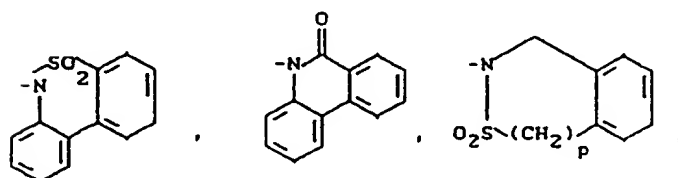
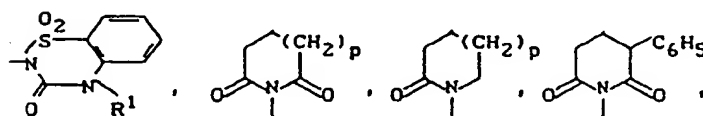
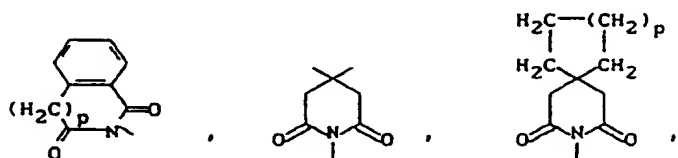
R⁹

- représente l'hydrogène ou
- un groupe cycloalkyle en C₅ à C₈ ou
- un groupe alkyle en C₁ à C₁₂ portant facultativement un substituant cyano, fluoro, chloro

ou bromo, ou

- un groupe aryle en C₆ à C₁₂, aralkyle en C₇ à C₁₄, un noyau hétéroaryle pentagonal ou hexagonal comportant 1 ou 2 atomes d'oxygène et/ou d'azote et/ou de soufre, les restes aryle pouvant porter jusqu'à 3 substituants, identiques ou différents, alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, alkylthio en C₁ à C₆, halogéno, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, nitro, amino,

ou bien

R⁵ et R⁶ forment conjointement avec l'atome d'azote un noyau de la série

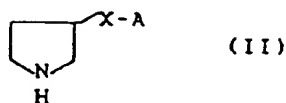
où

p - est le nombre 0, 1 ou 2,

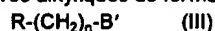
R¹, R² et R³ ont la définition indiquée ci-dessus

n - est un nombre de 1 à 10,

et de leurs sels, caractérisé en ce qu'on fait réagir des pyrrolidines substituées en position 3 de formule générale (II)



dans laquelle A et X ont la définition indiquée ci-dessus, ou leurs sels
dans une première étape avec des dérivés alkylés de formule générale (III)



dans laquelle

n - a la définition indiquée ci-dessus

B' - correspond au cadre de définition de B, toutefois R⁵ et R⁶ ne représentent pas simultanément l'hydrogène ou simultanément l'hydrogène et un groupe alkyle ou aryle,

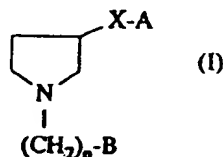
R - représente le chlore, le brome, l'iode, un groupe méthylsulfonyloxy, phénylsulfonyloxy, tolylsulfonyloxy, trifluoracétoxy ou trifluorométhylsulfonyloxy,

dans des solvants inertes, éventuellement en présence de bases,

puis on transforme le cas échéant des groupes fonctionnels par réduction, oxydation, hydrolyse ou réaction avec des réactifs nucléophiles ou électrophiles, en d'autres groupes fonctionnels, après quoi dans le cas de la production des sels, on les fait réagir le cas échéant avec un acide correspondant.

6. Procédé suivant la revendication 5, caractérisé en ce qu'on conduit la réaction dans la plage de températures de -20°C à +150°C.

7. Procédé de production de pyrrolidines disubstituées en positions 1,3 de formule générale



dans laquelle

A représente un reste phényle ou un reste hétéroaryle monocyclique pentagonal ou hexagonal, qui comprend un ou deux atomes d'azote et/ou d'oxygène et/ou de soufre, auquel sont condensés le cas échéant un à trois hydrocarbures aromatiques cycliques saturés ou non saturés ayant 5 à 8 atomes de carbone ou des hétérocycles pentagonaux ou hexagonaux comportant un ou deux atomes d'azote et/ou d'oxygène et/ou de soufre, ce reste étant substitué le cas échéant une ou deux fois par un radical alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, (alkoxy en C₁ à C₆)carbonyle, alcényloxy en C₁ à C₆, acyloxy, benzoyloxy, cyano, phényle, benzyle, fluoro, chloro, bromo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, difluorométhoxy ou un reste de formule -CO-NYZ, -NH-SO₂-Y', -SO₂NYZ ou -NH-CO-Y, où

Y, Z sont identiques ou différents et représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁ à C₆ et

Y' est un groupe alkyle en C₁ à C₆ ou aryle ayant 6 à 12 atomes de carbone, et se présentant le cas échéant sous forme de N-oxyde dans le cas d'hétérocycles azotés

X - est un groupe -CH₂-O-, O-CH₂- ou -O-,

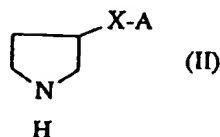
et

B - est un groupe cyano ou un groupe de formule -SO₂NR²R³ ou -SO_mR⁴,

où

R², R³, R⁴ et m ont la définition indiquée dans la revendication 1,

caractérisé en ce qu'on fait réagir les pyrrolidines substituées en position 3 de formule générale (II)



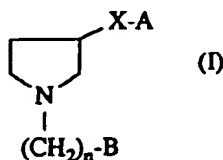
dans laquelle

A et X ont la définition indiquée ci-dessus, avec l'acrylonitrile ou un composé de formule $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ ou $-\text{CH}_2=\text{CH}_2-\text{SO}_m\text{R}^4$ en présence de catalyseurs.

8. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce que la réaction est conduite dans la plage de températures de $+50^\circ\text{C}$ à $+150^\circ\text{C}$.
9. Médicament contenant des pyrrolidines disubstituées en positions 1,3 selon les revendications 1 à 3.
10. Médicament suivant la revendication 9, contenant 0,5 à 90 % en poids de pyrrolidines disubstituées en positions 1,3, par rapport au mélange total.
11. Utilisation de pyrrolidines disubstituées en positions 1,3 selon les revendications 1 à 3 pour la préparation de médicaments.
12. Utilisation suivant la revendication 11, pour la préparation de médicaments destinés au traitement de maladies du système nerveux central.

Revendications pour l'Etat contractant suivant : ES

1. Procédé de production de pyrrolidines disubstituées en positions 1,3, de formule générale



dans laquelle

A représente un reste phényle ou un reste hétéroaryle monocyclique pentagonal ou hexagonal, qui comprend un ou deux atomes d'azote et/ou d'oxygène et/ou de soufre, auquel sont condensés le cas échéant un à trois hydrocarbures aromatiques cycliques saturés ou non saturés ayant 5 à 8 atomes de carbone ou des hétérocycles pentagonaux ou hexagonaux comportant un ou deux atomes d'azote et/ou d'oxygène et/ou de soufre, ce reste portant éventuellement un ou deux substituants alkyle en C_1 à C_6 , alkoxy en C_1 à C_6 , (alkoxy en C_1 à C_6)carbonyle, alcényloxy en C_1 à C_6 , acyloxy, benzoyloxy, cyano, phényle, benzyle, fluoro, chloro, bromo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, difluorométhoxy ou étant substitué le cas échéant par un reste de formule $-\text{CO}-\text{NYZ}$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Y}'$, $-\text{SO}_2\text{NYZ}$ ou $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Y}$, où

Y,Z sont identiques ou différents et représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1 à C_6 et

Y' est un groupe alkyle en C_1 à C_6 ou aryle ayant 6 à 12 atomes de carbone, et se présentant le cas échéant sous forme de N-oxyde dans le cas d'hétérocycles azotés

X - représente un groupe $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ou $-\text{O}-$,

B - est un groupe cyano ou un groupe de formule $-\text{COOR}^1$, CONR^2R^3 , $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$, $-\text{SO}_m\text{R}^4$, NR^5R^6

ou

$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{NR}^5\text{R}^6$ où

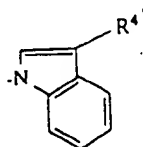
R^1 - est l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1 à C_{11} , cycloalkyle en C_5 à C_8 , alcényle en C_2 à C_{12} , aryle en C_6 à C_{12} ou aralkyle en C_7 à C_{14} .

R^2 et R^3 sont identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1 à C_{12} , cycloalkyle en C_5 à C_8 , aryle en C_6 à C_{12} ou

aralkyle en C₇ à C₁₄, les restes aryle pouvant être substitués par un halogène, un radical alkoxy en C₁ à C₆ ou (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle,

R⁴ - est un groupe alkyle en C₁ à C₁₂, cycloalkyle en C₅ à C₈, aryle en C₆ à C₁₂ ou aralkyle en C₇ à C₁₄, les restes aryle pouvant porter jusqu'à 3 substituants, identiques ou différents, halogéno, cyano, alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy, ou bien
- un groupe de formule



dans laquelle R⁴ est l'hydrogène ou un radical alkyle en C₁ à C₆,

m - est le nombre 0, 1 ou 2,

R⁵ et R⁶ sont identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₁₂, cycloalkyle en C₅ à C₈, aryle en C₆ à C₁₂ ou aralkyle en C₇ à C₁₄, les restes aryle pouvant être substitués par un halogène, un radical cyano, alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, ou trifluorométhyle, ou bien

- un groupe de formule -COR⁷ ou -SO₂R⁸, dans laquelle

R⁷

- représente l'hydrogène ou

- un groupe NHR⁹ ou

- un groupe alkyle en C₁ à C₁₁, cycloalkyle en C₅ à C₈ ou alkoxy en C₁ à C₁₂, ou

- un groupe aryle en C₆ à C₁₂, aryloxy en C₆ à C₁₂, aralkyle en C₇ à C₁₄, aralkoxy en C₈ à

C₁₂ ou un noyau hétéroaryle pentagonal ou hexagonal portant un ou deux atomes d'oxygène et/ou d'azote et/ou de soufre, les restes mentionnés pouvant porter 1 à 3 substituants, identiques ou différents, alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, alkylthio en C₁ à C₆, halogéno, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, amino, alkylamino en C₁ à C₆ ou di(alkyle en C₁ à C₆)amino,

R⁸

- est un groupe cycloalkyle en C₅ à C₈ ou

- alkyle en C₁ à C₁₂ qui peut être substitué par un radical cyano, halogéno, alkoxy en C₁ à C₁₂ ou (alkoxy en C₁ à C₁₂)-carbonyle, ou bien

- un groupe aryle en C₆ à C₁₂, aralkyle en C₇ à C₁₄ ou un noyau hétéroaryle pentagonal ou hexagonal portant un ou deux atomes d'oxygène et/ou d'azote et/ou de soufre, les restes mentionnés pouvant porter jusqu'à 3 substituants, identiques ou différents, alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, alkylthio en C₁ à C₆, halogéno, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, nitro, amino, (alkyle en C₁ à C₆)-amino, di(alkyle en C₁ à C₆)-amino,

ou

- un groupe NR²R³, dans lequel

R² et R³ ont la définition indiquée ci-dessus et

R⁹

- représente l'hydrogène ou

- un groupe cycloalkyle en C₅ à C₈ ou

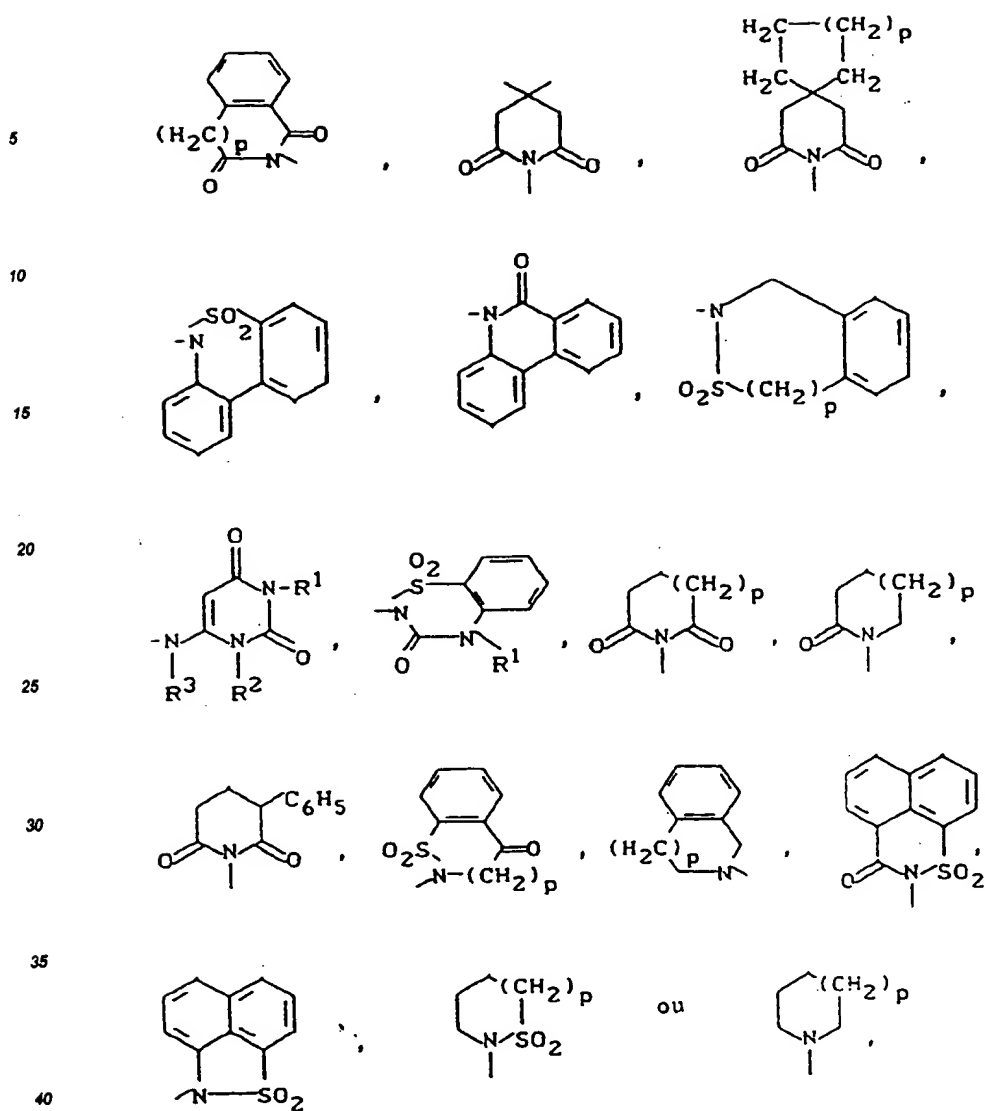
- un groupe alkyle en C₁ à C₁₂ portant facultativement un substituant cyano, fluoro, chloro

ou bromo, ou

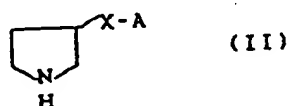
- un groupe aryle en C₆ à C₁₂, aralkyle en C₇ à C₁₄, un noyau hétéroaryle pentagonal ou hexagonal comportant 1 ou 2 atomes d'oxygène et/ou d'azote et/ou de soufre, les restes aryle pouvant porter jusqu'à 3 substituants, identiques ou différents, alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, alkylthio en C₁ à C₆, halogéno, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, nitro, amino, alkylamino en C₁ à C₆, ou di(alkyle en C₁ à C₆)-amino,

ou bien

R⁵ et R⁶ forment conjointement avec l'atome d'azote un noyau de la série



où
 p - est le nombre 0, 1 ou 2,
 R¹, R² ou R³ ont la définition indiquée ci-dessus
 n - est un nombre de 1 à 10, et de leurs sels, caractérisé en ce qu'on fait réagir des pyrrolidines
 substituées en position 3 de formule générale (II)



55

dans laquelle A et X ont la définition indiquée ci-dessus, ou leurs sels
 dans une première étape, avec des dérivés alkylques de formule générale (III)
 R-(CH₂)_n-B' (III)

dans laquelle

n - a la définition indiquée ci-dessus

B' - correspond au cadre de définition de B, toutefois R⁵ et R⁶ ne représentent pas simultanément l'hydrogène ou simultanément l'hydrogène et un groupe alkyle ou aryle,

R - représente le chlore, le brome, l'iode, un groupe méthylsulfonyloxy, phénylsulfonyloxy, tolylsulfonyloxy, trifluoracétoxy ou trifluorométhylsulfonyloxy
dans des solvants inertes, éventuellement en présence de bases,
puis on transforme le cas échéant des groupes fonctionnels par réduction, oxydation, hydrolyse ou réaction avec des réactifs nucléophiles ou électrophiles, en d'autres groupes fonctionnels, après quoi dans le cas de la production des sels, on les fait réagir le cas échéant avec un acide correspondant.

2. Procédé suivant la revendication 1, pour la production de composés de formule (I), dans laquelle

A - est un reste phényle ou un reste hétéroaryle monocyclique pentagonal ou hexagonal qui contient un ou deux atomes d'azote et/ou d'oxygène et/ou de soufre, auquel sont condensés le cas échéant un à trois hydrocarbures aromatiques cycliques saturés ou non saturés ayant 5 à 8 atomes de carbone ou des hétérocycles pentagonaux ou hexagonaux ayant un ou deux atomes d'azote et/ou d'oxygène et/ou de soufre, ce reste étant éventuellement substitué une ou deux fois par un radical alkyle C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, (alkoxy en C₁ à C₆)carbonyle, alcényloxy en C₁ à C₆, acyloxy, benzoyloxy, cyano, phényle, benzyle, fluoro, chloro, bromo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, difluorométhoxy ou un reste de formule -CO-NYZ, -NH-SO₂-Y', -SO₂NYZ ou -NH-CO-Y,

Y, Z sont identiques ou différents et représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁ à C₆ et

Y' est un groupe alkyle en C₁ à C₆ ou aryle ayant 6 à 12 atomes de carbone,

et dans le cas d'hétérocycles azotés, se présente éventuellement sous forme de N-oxyde,

X - représente un groupe -CH₂-O-, -O-CH₂- ou -O-,

B - est un groupe cyano ou un groupe de formule -COOR¹, CONR²R³, -SO₂NR²R³, -SO_mR⁴, NR⁵R⁶ ou -C≡C-CH₂-NR⁵R⁶ où

R¹ - est l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₆ ou phényle,

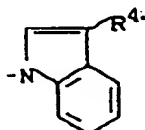
R² et R³ sont identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène un groupe alkyle en C₁ à C₆ ou phényle qui peut être substitué quant à lui par du fluor, du chlore, du brome, un radical alkoxy en C₁ à C₆ ou (alkoxy en C₁ à C₆)carbonyle,

R⁴ - est un groupe alkyle en C₁ à C₆ ou

- un groupe phényle qui peut porter jusqu'à deux substituants, identiques ou différents, fluoro, chloro, bromo, alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, ou bien

- un groupe de formule



dans laquelle R⁴ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁ à C₆,

m - est le nombre 0, 1 ou 2,

R⁵ et R⁶ sont identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₆, phényle ou benzyle, les restes phényle pouvant être substitués par du fluor, du chlore, du brome, un radical alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆ ou trifluorométhyle, ou bien

- un groupe de formule -COR⁷ ou -SO₂R⁸,

où

R⁷

- représente l'hydrogène ou

- un groupe NHR⁹ ou

- un groupe alkyle en C₁ à C₆ ou alkoxy en C₁ à C₆ ou

- un groupe phényle, benzyle, benzoyloxy, thiényloxy, furyloxy, pyridyle, pyrimidyle, quinolyloxy, benzothiazolyloxy, benzoxazolyloxy, thiazolyloxy, oxazolyloxy, isoxazolyloxy ou isothiazolyloxy éventuellement substitué par un radical alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, fluoro, chloro, bromo, trifluorométhyle, diméthylamin ou diéthylamin ,

R⁸

- est un groupe cycl propyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou

- un groupe alkyle en C₁ à C₆ portant éventuellement un substituant cyano, fluoro, chloro, bromo, trifluorométhyle ou (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle, ou bien

- un groupe phényle, naphthyle, benzyle, thiényle, furyle, pyrimidyle, pyridyle, quinolye, isoquinolye, benzothiazolye, benzoxazolye, thiazolye, oxazolye, isoxazolye ou isothiazolye éventuellement substitué par un radical alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, fluoro, chloro, bromo, nitro, trifluorométhyle, diméthylamino ou diéthylamino, ou bien

- un groupe NR²R³, dans lequel

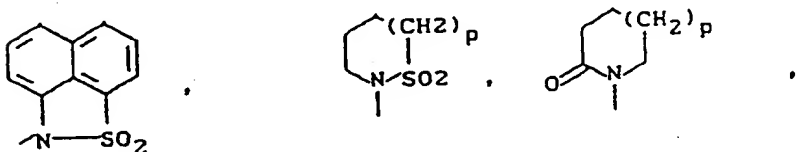
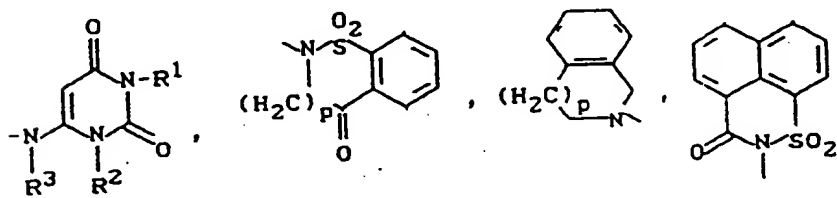
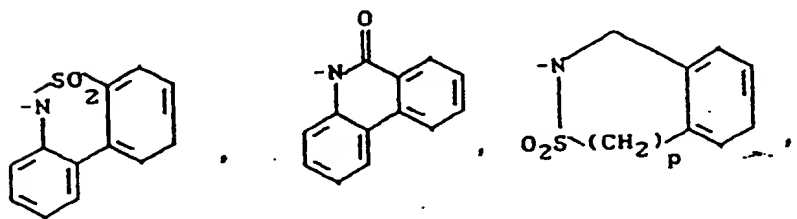
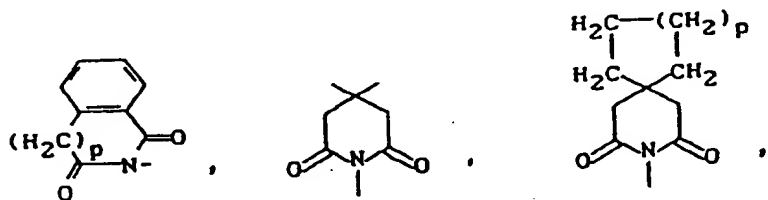
R² et R³ ont la définition indiquée ci-dessus et

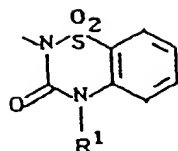
R³

- est un groupe alkyle en C₁ à C₆ éventuellement substitué par un radical cyano, fluoro, chloro ou bromo, ou bien

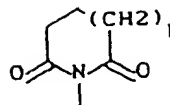
- un groupe phényle, benzyle, thiényle, furyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolye, isoquinolye, benzothiazolye, benzoxazolye, thiazolye, oxazolye, isoxazolye ou isothiazolye portant éventuellement un substituant alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, fluoro, chloro, bromo, trifluorométhyle, diméthylamino, ou bien

R⁵ et R⁶ forment conjointement avec l'atome d'azote un noyau de la série





ou



où

p - est le nombre 0, 1 ou 2,

R¹, R² et R³ ont la définition indiquée ci-dessus et

n - est un nombre de 1 à 8, et de leurs sels.

3. Procédé suivant la revendication 1 pour la production de composés de formule (I), dans laquelle

A - représente un groupe phényle ou naphtyle portant éventuellement des substituants, identiques ou différents, alkyle en C₁ à C₈, alkoxy en C₁ à C₈, (alkoxy en C₁ à C₈)carbonyle, alcényloxy en C₁ à C₈, acyloxy, benzoyloxy, cyano, phényle, benzyle, sulfonylamino, sulfamoyle (en C₁ à C₈), carbamoyle, carbonylamino, fluoro, chloro, bromo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, difluorométhoxy, un groupe furanne, thiophène, isoxazole, pyridine, pyrimidine, indole, indazole, benzofuranne, benzisoxazole, quinoléine, isoquinoléine, tétralline, indène, chromane, dihydrobenzodioxine, dihydroindole, tétrahydroquinoléine ou dihydrobenzofuranne,

X - représente -O-CH₂-, -CH₂-O- ou -O-,

B

- représente un groupe cyano ou

- un groupe de formule

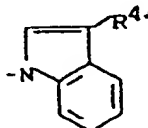
-CONR²R³, -NR⁵R⁶, -SO_mR⁴, -C≡C-CH₂-NR⁵R⁶, -SO₂NR²R³, COOR¹, oùR¹ - est l'hydrogène, un groupe méthyle, éthyle ou phényle,R² et R³ sont identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle ou un groupe

phényle qui peut être substitué par un radical méthoxycarbonyle,

R⁴ - est un groupe méthyle ou éthyle ou bien

- un groupe de formule

dans laquelle R⁴ est l'hydrogène ou un groupe méthyle,R⁵ et R⁶ sont identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle ou

- un groupe phényle portant éventuellement un substituant fluoro, chloro, méthyle ou méthoxy, ou bien

- un groupe -COR⁷ ou -SO₂R⁸, oùR⁷- est un groupe NHR⁹, ou bien

- un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, tertio-butoxy, ou bien

- un groupe phényle, benzyle, benzyloxy, thiényl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, quinolyl ou

isoquinolyl portant éventuellement un substituant méthyle, méthoxy, fluoro ou chloro,

R⁸

- est un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle ou isobutyle portant éventuellement un substituant fluoro, chloro, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl ou tertio-butoxycarbonyl, ou bien

- un groupe phényl, naphtyl, thiényl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, quinolyl, ou isoquinolyl portant le cas échéant un substituant méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, méthoxy, fluoro, chloro, nitro,

- ou bien un groupe NR²R³, où

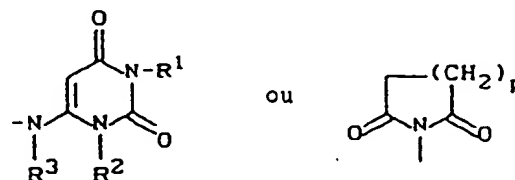
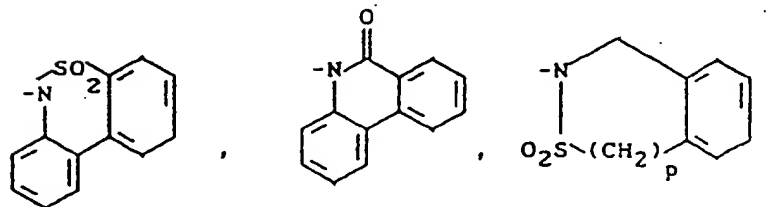
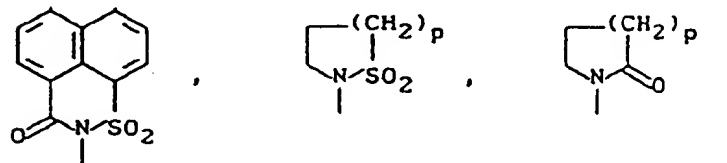
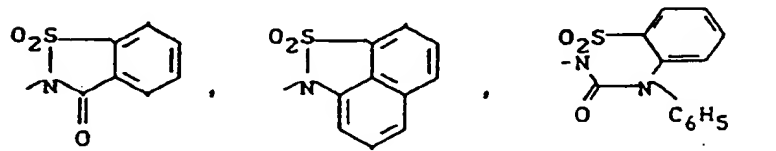
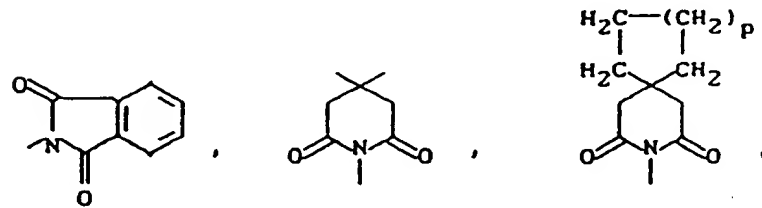
R² et R³ ont la définition indiquée ci-dessus,

R⁹

- est un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, pentyle, isopentyle, hexyle ou isohexyle éventuellement substitué par du fluor ou du chlore, ou bien

- un groupe phényle qui peut être substitué par un radical fluoro, chloro, méthyle ou méthoxy,

R⁵ et R⁶ forment conjointement avec l'atome d'azote un noyau de la série



p - a la valeur 1 ou 2,

R¹, R² et R³ ont la définition indiquée ci-dessus et

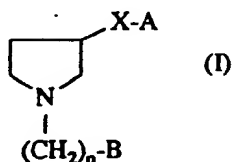
n - est un nombre de 1 à 6,

et de leurs sels.

4. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on opère dans une plage de températures de -20°C

à +150°C.

5. Procédé de production de pyrrolidines disubstituées en positions 1,3 de formule générale



dans laquelle

15 A est un reste phényle ou un reste hétéroaryle monocyclique pentagonal ou hexagonal qui comporte un ou deux atomes de carbone et/ou d'oxygène et/ou de soufre, auquel sont condensés le cas échéant 1 à 3 hydrocarbures aromatiques cycliques saturés ou non saturés ayant 5 à 8 atomes de carbone ou hétérocycles pentagonaux ou hexagonaux ayant 1 ou 2 atomes d'azote et/ou d'oxygène et/ou de soufre, ce reste étant substitué le cas échéant une ou deux fois par un radical alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, (alkoxy en C₁ à C₆)carbonyle, alcényloxy en C₁ à C₆, acyloxy, benzoyloxy, cyano, phényle, benzyle, fluoro, chloro, bromo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, fluorométhoxy ou un reste de formule -CO-NYZ, -NH-SO₂-Y', -SO₂NYZ ou -NH-CO-Y,

20 Y, Z sont identiques ou différents et représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁ à C₆ et

Y' est un groupe alkyle en C₁ à C₆ ou aryle ayant 6 à 12 atomes de carbone,

et se présente éventuellement sous forme du N-oxyde dans le cas d'hétérocycles azotés,

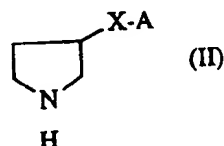
25 X - est un groupe -CH₂-O-, O-CH₂- ou -O-,

et

B - est un groupe cyano ou un groupe de formule -SO₂NR²R³, ou -SO_mR⁴,

où

30 R², R³, R⁴ et m ont la définition indiquée dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir les pyrrolidines substituées en position 3 de formule générale (II)



dans laquelle

40 A et X ont la définition indiquée ci-dessus, avec l'acrylonitrile ou un composé de formule CH₂=CH-SO₂NR²R³ ou -CH₂=CH₂-SO_mR⁴ en présence de catalyseurs.

6. Procédé suivant la revendication 5, caractérisé en ce qu'on conduit la réaction dans un intervalle de températures de +50°C à +150°C.